

***MASTER DE INICIACIÓN A LA
INVESTIGACIÓN EN MEDICINA***

TRABAJO FIN DE MASTER

**VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE
RIESGO DE SANGRADO CRUSADE EN
LOS PACIENTES CON SCACEST
SOMETIDOS A CATETERISMO
URGENTE POR FIBRINOLISIS FALLIDA**

Mar Erdociaín Perales

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	pag.1
- Utilidades de un modelo predictivo fiable.....	1
- Objetivos de un sistema de estratificación de riesgo.....	6
- Requisitos de un sistema de estratificación de riesgo.....	6
- Proceso de construcción de un sistema de estratificación de riesgo.....	7
- Estratificación del riesgo hemorrágico en el síndrome coronario agudo.....	9
2. EL SCORE CRUSADE.....	13
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	17
4. MATERIAL Y METODOS.....	18
5. RESULTADOS.....	21
6. DISCUSIÓN.....	29
7. CONCLUSIÓN.....	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Utilidades de un modelo predictivo fiable.

La comprobación de la capacidad predictiva de las escalas de estratificación de riesgo en la población donde se pretende aplicar, es un paso obligado para cerciorarse de que no proporcionan estimaciones erróneas. A este paso se le conoce como la validación de una escala de riesgo.

Actualmente, el valor clínico que tienen los *scores* de estimación de riesgo es de gran utilidad en algunas enfermedades cardiovasculares como la fibrilación auricular (FA), donde sirven para guiar la terapia anticoagulante con tal de prevenir los eventos tromboembólicos (TE). En otros ámbitos como el SCA, algunas escalas pronósticas mostraron un valor pronóstico incremental con respecto al juicio clínico y actualmente se recomienda su uso como un paso obligado en el manejo de esos pacientes. Además de su valor pronóstico incremental, el uso de los *scores* de riesgo resulta atractivo dado que contribuyen a reducir la heterogeneidad en el manejo.

Si un *score* se muestra fiable con respecto al evento que tratan de predecir en una determinada población, su utilidad se extendería a aspectos varios como informar y aconsejar al paciente y a su familia, identificar a los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar un evento adverso, susceptibles de mejorar su pronóstico con un tratamiento adecuado, identificar a los pacientes con un riesgo muy bajo que no requieren tratamientos o estudios invasivos, evitando así los costos y los riesgos innecesarios de su uso.

Desde la Antigüedad, uno de los objetivos de los médicos ha sido conocer el pronóstico de sus pacientes e informar adecuadamente del pronóstico al paciente o a su familia intentando evitar ser censurado por éstos.

No obstante, la evaluación del riesgo en los pacientes con enfermedades cardiovasculares tiene en la actualidad objetivos más amplios que podemos agrupar en 4 apartados:

- Informar y aconsejar al paciente y a su familia.
- Identificar a los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar un evento adverso, susceptibles de mejorar su pronóstico con un tratamiento adecuado.
- Identificar a los pacientes con un riesgo muy bajo que no requieren estudios invasivos, evitando así los costes y los riesgos innecesarios de estas técnicas.
- Planificar la rehabilitación y la prevención secundaria tras el episodio agudo.

La estratificación del riesgo es útil también en los ensayos terapéuticos cuando se trata de conocer la eficacia de un fármaco o una técnica, especialmente si se desean establecer sus indicaciones, ya que, en general, la eficacia y la relación coste-efectividad suelen estar relacionadas con el pronóstico: a peor pronóstico, mayor eficacia.

Generalmente, la presentación de una determinada complicación o evento adverso en el contexto de una enfermedad cardiovascular, suele haber una serie de factores que a ello predispongan. La identificación de estos factores permite realizar un enfoque de manejo y prevención que a su vez debe centrarse en aquellos factores de relevancia contrastada.

Un factor de riesgo se puede definir como una característica de una persona que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar una determinada enfermedad o alguna de sus complicaciones. Los algoritmos o sistemas de estimación de riesgo incluyen una serie de factores pronósticos que arrojan estimaciones que permiten realizar una evaluación global superior a la que proporcionaría un único factor o la combinación de algunos. El término "valoración global del riesgo", es quizás un término equivocado, ya que ningún sistema de estimación del riesgo aglutina todos los factores de riesgo relacionado con el evento a predecir. Sin embargo, se refiere al hecho de que la predicción de un determinado suceso, en la mayoría de la gente, es el producto de varios factores de riesgo que pueden interactuar para aumentar considerablemente el riesgo de presentar el suceso de interés, y de esta forma un enfoque centrado en el conjunto de esos factores podría permitir o ayudar en la toma de decisiones de manejo haciéndolas más apropiadas. Estas consideraciones han llevado a los autores de las guías de práctica clínica a subrayar la necesidad de considerar el posible impacto de los factores de riesgo antes de tomar decisiones clínicas y, en la mayoría de los casos, para recomendar un sistema de evaluación derivado de la combinación de varios factores de riesgo de desarrollar un evento de interés. Un ejemplo de ello lo representa el cambio introducido en los últimos años en las directrices de manejo del SCA de las principales sociedades científicas en Cardiología. Mientras en las directrices del año 2002 se atendía, en el proceso de estratificación de riesgo, a una serie de factores de forma aislada, en el 2007 esas directrices incorporaron la recomendación relativa al uso de los sistemas de estratificación pronóstica en reconocimiento a su utilidad clínica .

1.2 Objetivos de un sistema de estratificación de riesgo

En lo relativo a la estimación del riesgo y manejo clínico, McGorrian et al. (3) define cuatro puntos críticos a los que se enfrentan los clínicos, a menudo atareados en su labor asistencial:

- 1) ¿Cómo identificar a las personas que están en mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular?
- 2) ¿Cómo ponderar los efectos individuales de todos los factores de riesgo causal en el proceso de estimación de riesgo de un individuo?
- 3) ¿Cómo estratificar el riesgo para determinar, a priori, el beneficio terapéutico de una determinada estrategia terapéutica?
- 4) ¿Cómo asegurarse el clínico de que no incurre en un acto de “sobret ratamiento” en aquellas personas que están en bajo riesgo de presentar un evento?

1.3 Requisitos de un sistema de estratificación de riesgo

Para que un sistema de estimación de riesgo sea útil y sirva de una herramienta que pueden ayudar al clínico, debe cumplir una serie de requisitos . Los más importantes son el tamaño muestral, la potencia estadística del estudio, el evento a predecir, y los índices de validez que avalan dicho sistema como lo son la calibración, discriminación y la mejoría neta de reclasificación .

1.4 Proceso de construcción de un sistema de estratificación de riesgo

En primer lugar se selecciona la complicación que desea predecirse, generalmente la muerte, el infarto de miocardio, las complicaciones hemorrágicas o trombóticas ... En los cálculos estadísticos subsiguientes, ésta será la variable dependiente. En segundo lugar se determina qué variables se introducirán en el análisis como potenciales predictores y, al mismo tiempo, se identifica la población objeto de estudio.

Generalmente se realiza una primera selección de variables mediante un estudio univariable, y las que alcanzan significación estadística se estudian en el análisis multivariable para determinar su relación independiente con la complicación o el evento que se desea predecir. Esta relación se suele expresar como *odds ratio* o como riesgo relativo. A partir de estas variables se construye el modelo o algoritmo, a partir del cual se calculará una puntuación para cada paciente. En los modelos más simples se otorga un punto por cada factor de riesgo que presente el paciente; en otros casos se asigna un valor diferente a cada variable según el grado de correlación, la *odds ratio*, que mostró en el análisis multivariable (ponderado). A cada puntuación o valor total del *score* le corresponde un riesgo determinado, que suele proporcionarse en una tabla.

Aunque la evaluación de un modelo de predicción debe hacerse calculando varios índices de validez, lo más común en el proceso de evaluación de la validez de un modelo es la comprobación de 2 índices en concreto; su capacidad de discriminación y su poder de calibración. La primera se analiza mediante la construcción de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), que es una función de la sensibilidad y la especificidad, y el cálculo del índice «c» o área bajo la curva. Para una población determinada, agrupada en parejas de individuos, uno con la complicación que se va a predecir (p. ej., muerte o infarto) y otro sin ella, el índice «c» indica la fracción de parejas en las que el paciente con la complicación tiene una puntuación superior a la del individuo sin ella. Un índice de 0,5 indica que la capacidad de

predicción de una prueba o *score* en estudio no es superior al azar, mientras que un índice de 1 indica una predicción perfecta. Un índice «c» se considera bueno si es entre 0,8 y 0,9, y excelente si se sitúa por encima de esta cifra

La calibración se refiere a la capacidad de predecir la aparición de la complicación en estudio en un amplio intervalo de puntuaciones, es decir, la relación entre el riesgo estimado y el real. Habitualmente se utiliza el método de Hosmer-Lemeshow . Hay métodos de evaluación de un modelo que combinan calibración y discriminación, pero se utilizan con menor frecuencia .

Cabe destacar que en el proceso de desarrollo de un algoritmo hay 3 aspectos críticos para asegurar la calidad y la capacidad de predicción del modelo: la población empleada para derivar el modelo, las variables introducidas y el análisis estadístico. La población debe ser lo más amplia posible, representativa de la población general, no seleccionada. Así pues, las poblaciones de los ensayos clínicos que con frecuencia se utilizan con este fin no son adecuadas.

El análisis debe incluir todas las variables que tengan sentido clínico, así como las que indican el estado general del paciente y la presencia de comorbilidad. Por ejemplo, en la predicción del riesgo en pacientes coronarios, generalmente de edad avanzada, la mortalidad puede estar condicionada por enfermedades o características del paciente no relacionadas con su cardiopatía, como la insuficiencia renal. No incluir la comorbilidad entre las variables del modelo conduce con frecuencia a una capacidad de predicción muy baja, en especial cuando se intenta aplicar a una población no seleccionada.

Por último, en el análisis estadístico se deben incluir todos los pasos antes mencionados. Es necesario comprobar la validez externa del modelo. Es necesario tener en cuenta que el hecho de que una variable independiente tenga una *odds ratio* elevada, lo que indicaría una fuerte asociación con la variable dependiente, no implica que permita discriminar adecuadamente (índice «c» alto).

Los tres aspectos previos, considerados críticos en la construcción de un determinado modelo de predicción, garantizarían la utilidad clínica del modelo que viene determinada en parte por su capacidad para garantizar una distribución clínicamente significativa y equilibrada de los pacientes a través de los gradientes de riesgo establecidos por el modelo.

Además, un modelo predictivo debe estratificar de forma efectiva la población sobre la base de su riesgo absoluto de presentar el evento desenlace para el cual fue construido. En este sentido, el índice o el estadístico «c» es una medida de la frecuencia con que un *score* puede diferenciar con precisión entre un paciente que experimenta o no el evento de interés. Como se ha reflejado anteriormente, los modelos con estadístico $c > 0,80$ se supone, en general, que proporcionan suficiente capacidad de discriminación para el uso predictivo, mientras que un valor $< 0,70$ aumentaría la probabilidad de que el riesgo de los pacientes de presentar el evento evaluado puede ser erróneamente clasificado. Esto puede ser problemático, en términos pronósticos, si un paciente de alto riesgo se supone que es de bajo riesgo, y viceversa

1.5 Estratificación del riesgo hemorrágico en el SCA

Uno de los problemas fundamentales de salud en nuestra sociedad , lo constituyen los problemas cardiovasculares. Dentro de estos los que se refieren a los Síndromes Coronarios Agudos (SCA), constituyen la mayor proporción de ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos Coronarias y Servicios de Cardiología de nuestro país. (7.000.000 personas mueren cada día de enfermedad arterial coronaria en el mundo, suponen el 12.8% de todas la muertes)

Dichos síndromes coronarios agudos (SCA) se clasifican en: SCA con elevación del segmento (SCACEST) y SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), y a su vez estos últimos se dividen según la presencia o ausencia de necrosis miocárdicas en IAM sin elevación del ST (IAM SEST) y angina inestable.

La trombosis es el componente patogénico principal del SCA; por ello, actualmente las piedras angulares del tratamiento son las terapias antiagregantes, anticoagulantes, trombolíticas y de revascularización percutánea. Gracias a su eficacia demostrada en numerosos ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes que presentan un SCA son tratados con una combinación de varios fármacos, entre los que se incluyen: heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, ácido acetilsalicílico, tienopiridinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, inhibidores de la trombina y fibrinolíticos. Aunque estos fármacos reducen el riesgo de complicaciones trombóticas, todos ellos, en virtud de su mecanismo de acción, aumentan el riesgo de sangrado . Aunque cada vez es mayor el arsenal de terapias antitrombóticas disponibles para el tratamiento del SCA, en realidad son un arma de doble filo para el clínico, que debe tratar de equilibrar los beneficios de la reducción de eventos trombóticos con el riesgo de sangrado .

Por tanto, una consecuencia de la generalización del uso de la multiterapia antitrombótica mencionada así como de los procedimientos invasivos en el SCA (intervencionismo coronario percutáneo (ICP)), con tal de obtener mayor beneficio en términos de reducción de muerte y las complicaciones isquémicas, los eventos hemorrágicos han pasado a ser las complicaciones no isquémicas más frecuentes y uno de los más preocupantes en el manejo de los pacientes con SCA.

Las complicaciones hemorrágicas en un paciente con SCA dependen en gran medida del tipo de tratamiento utilizado, la dosis, de los procedimientos invasivos realizados, del número de procedimientos, además de las características de la población en la que se usan, o de la combinación de varios de esos factores. Actualmente, se estima que las hemorragias graves en el SCASEST tienen lugar en un 3-5%, mientras que las leves sucedían con una frecuencia que oscila entre 5 y 10%. En el pasado, se consideraba el sangrado como una consecuencia inevitable de la terapia antitrombótica cuya eficacia antiisquémica, por otro lado, era incuestionable. Además, los episodios hemorrágicos, a excepción de las intracraneales, se consideraban complicaciones sin importancia gracias sobre todo a la política liberal de transfusiones. Múltiples estudios han demostrado que las hemorragias se asocian a un aumento importante de riesgo de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) recurrente entre otras complicaciones tanto durante la fase de hospitalización como después del alta hospitalaria. Surgió, por tanto, un mayor interés en averiguar el impacto que tendrían las complicaciones hemorrágicas en el SCA. En este sentido, gracias a dichos estudios, ha quedado bien establecido que la prevención de las complicaciones hemorrágicas brindaría una oportunidad para reducir el porcentaje de muerte tanto a corto como a largo plazo y de rehospitalización por nuevo IAM, entre otras complicaciones indeseables. Así, dos objetivos están en movimiento. Primero, prevenir el desarrollo de las hemorragias, y segundo individualizar la terapia antitrombótica así como la invasiva, en su caso, con tal de hacer posible la prevención. Sin embargo, determinar el beneficio neto de un abordaje agresivo basado en la administración de las múltiples terapias antitrombóticas y en la realización de procedimiento invasivo en un paciente con SCA y poder estimar a priori su probabilidad de presentar una complicación hemorrágica en relación con el tratamiento, es a menudo complicado y, consecuentemente, la elección del régimen terapéutico más apropiado para prevenir el desarrollo de hemorragias podría no ser el óptimo.

¿Por qué estimar a priori la probabilidad de presentar una complicación hemorrágica en relación con el tratamiento es a menudo una tarea complicada?

En primer lugar, al igual que el riesgo isquémico en los pacientes con SCA, el riesgo de sangrado no es homogéneo. En segundo lugar, a pesar de la variedad de modelos (GRACE y REPLACE (182) que se han propuesto y de la sencillez de algunos de ellos, su utilización quedó muy limitada en la práctica clínica debido a que incluyeron las variables de tratamiento (antitrombótico y procedimientos invasivos) que limitaron en gran medida la utilidad clínica y aplicabilidad de esos modelos . A pesar de ello, había consenso en cuanto a los principales factores relacionados con el aumento del riesgo en pacientes con SCA. Casi todos los estudios coinciden en que las características clínicas basales de los pacientes son de gran interés para poder identificar a aquellos que son más propensos a sufrir un evento hemorrágico .

Recientemente, los investigadores del registro CRUSADE, Subherwal S , desarrollaron un *score* de riesgo para predecir de forma sencilla la probabilidad de presentar un sangrado mayor en pacientes hospitalizados por IAM sin elevación del ST (IAM-SEST). Dicho *score* es un modelo logístico predictor que, a partir de 8 variables basales proporciona la probabilidad de un paciente hospitalizado por IAM-SEST de presentar un sangrado mayor.

El score CRUSADE fue creado y validado en más de 80,000 pacientes reclutados entre 2001 y 2006 en más de 400 hospitales de Estados Unidos. Este *score*, a diferencia de los 2 otros modelos predictivos disponibles hasta la publicación del modelo CRUSADE, no incluyó variables relacionadas con la terapia empleada, que debería adecuarse a cada paciente según su nivel de riesgo. De este modo, su uso para orientar la elección de la terapia más apropiada podría ser de mayor utilidad clínica .

3. EL SCORE CRUSADE

Consta de las siguientes variables:

1. hematocrito al ingreso ,
2. aclaramiento de creatinina ,
3. frecuencia cardiaca al ingreso,
4. sexo ,
5. presencia de insuficiencia cardiaca al ingreso,
6. enfermedad vascular conocida previa,
7. presión arterial sistólica al ingreso .

Se asocian a un mayor riesgo de sangrado: el hematocrito bajo al ingreso, un aclaramiento de creatinina bajo , la frecuencia cardiaca elevada, el sexo femenino, la presencia de IC, de enfermedad vascular conocida previa y la presión arterial al ingreso muy baja o muy elevada.

El sangrado mayor se definió como la presencia de **hemorragia intracraneal o retroperitoneal**, una caída en el hematocrito superior o igual al 12%, cualquier transfusión sanguínea cuando el hematocrito fuese igual o superior al 28%, o una transfusión cuando el hematocrito fuese inferior al 28% con una sospecha de sangrado.

Esta escala de riesgo tiene unas puntuaciones de 0 a 100 que se corresponden con la siguiente probabilidad de sangrado:

1. De 0 a 20 puntos, riesgo muy bajo: 3,1%
2. De 21 a 30 puntos, riesgo bajo: 5,5%
3. De 31 a 40 puntos, riesgo moderado: 8,6%
4. De 41 a 50 puntos, alto riesgo: 11,9%
5. Con >50 puntos, muy alto riesgo: 19,5%

Clasificación del riesgo hemorrágico según el registro CRUSADE

Predicador	Puntuación
Hematocrito basal (%)	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥ 40	0
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	
≤ 15	39
> 15-30	35
> 30-60	28
> 60-90	17
> 90-120	7
> 120	0

Predicador	Puntuación
Frecuencia cardíaca (lpm)	
≤ 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥ 121	11
Sexo	
Varón	0
Mujer	8
Diabetes mellitus	
No	0
Sí	6

Predicador	Puntuación
Signos de insuficiencia cardíaca en el momento del contacto con el médico	
No	0
Sí	7
Enfermedad vascular previa o ictus previo	
No	0
Sí	6
Presión arterial sistólica (mmHg)	
≤ 90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥ 201	5

Puntos	≤ 20	21-30	31-40	41-50	> 50
Riesgo Sangrado Mayor*	Muy bajo	Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo

Los autores concluyen que la escala de riesgo CRUSADE cuantifica el riesgo de sangrado mayor intrahospitalario independientemente del tipo de tratamiento empleado, lo que nos ayuda a establecer el riesgo de sangrado basal de aquellos pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Las guías del manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST del American College of Cardiology/American Heart Association publicadas en el año 2007, ya nos indican la importancia de evaluar el riesgo/beneficio de administrar la terapia antitrombótica/intervencionista en subgrupos de pacientes del alto riesgo de sangrado como mujeres, ancianos y pacientes con insuficiencia renal. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología también dedican apartados especiales al riesgo de sangrado, predictores, impacto en el pronóstico, etc. También presenta limitaciones, ya que excluye ciertos subgrupos de pacientes: los que padecen el evento durante cirugía de revascularización coronaria, pacientes con angina inestable y los que fallecen las 48 horas posteriores al ingreso, así como aquellos trasladados de otros centros.

En trabajos recientes se ha estudiado su capacidad predictora de eventos hemorrágicos en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) con buenos resultados incluso con mayor precisión que la reportada en los pacientes con SCASEST .

Sanchez Elvira comunicó en el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de Sevilla 2012 su estudio “ Validación de la escala de riesgo de sangrado CRUSADE para el síndrome coronario agudo con elevación del ST ”. Se trataba de un estudio prospectivo en el que se incluyeron 1091 pacientes tratados con angioplastia (ICP) primaria.

Concluyeron que la escala de riesgo de sangrado CRUSADE predice adecuadamente los sangrados mayores en pacientes con SCACEST sometidos a ICP primaria , siendo la precisión mayor que la reportada en los pacientes con SCASEST .

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Dentro del grupo del SCACEST se encuentra un grupo que requiere consideraciones especiales que son los pacientes a los que se les ha realizado fibrinolisis resultando fallida y posteriormente son sometidos a cateterismo urgente de rescate. La terapia fibrinolítica se estima que no es efectiva en el 40-50% de los casos. Estos pacientes van a recibir en un corto periodo de tiempo el fármaco fibrinolítico así como los antiagregantes y anticoagulantes utilizados durante el intervencionismo coronario lo cual va a aumentar en gran medida el riesgo de complicaciones hemorrágicas de las cuales se deriva un importante incremento de la morbimortalidad .

No existen estudios que evalúen la capacidad predictora de sangrado de la escala CRUSADE en estos pacientes que a priori van a tener un mayor riesgo hemorrágico y en los que no interesaría conocer de entrada la probabilidad de sangrados mayor.

Objetivos

1. Comprobar la validez por primera vez desde su creación, del score CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) en cuanto a su capacidad predictora de sangrados en pacientes de nuestro medio con SCACEST tratados con fibrinolisis que resulta fallida y posteriormente son sometidos a angioplastia de rescate

2. Determinar la frecuencia y el impacto pronóstico de las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes .

3. Valorar la aplicación de la escala en nuestra práctica clínica habitual para este tipo de pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes derivados a la Unidad de Hemodinámica del Hospital Miguel Servet de Zaragoza entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de octubre de 2012, con diagnóstico de SCACEST para realización de cateterismo cardíaco urgente de rescate.

Excluimos a los pacientes cuya historia clínica estaba incompleta y no nos permitía recoger los datos necesarios para el estudio y a aquellos que fallecieron antes o durante el procedimiento intervencionista.

El diagnóstico de SCACEST fue definido como síntomas sugestivos de isquemia coronaria y elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas, medido en el punto J, mayor o igual a 0,2 mV en hombres, y mayor o igual a 0,15 mV en mujeres en V2-V3 y / o 0,1 mV en otras derivaciones o imagen de bloqueo de rama izquierda no conocida previamente.

Todos los pacientes habían iniciado el dolor hacía menos de 6 horas cuando se les administró el tratamiento fibrinolítico. En todos los casos, 60 minutos después de la administración del fármaco persistían los síntomas y/o las alteraciones del electrocardiograma (ECG) sin criterios de reperfusión por lo que se activó la alerta TRIAMAR. Los criterios de reperfusión en el ECG se definen como descenso del ST de al menos el 50% en la derivación en la que se encontraba más supradesnivelado.

La alerta TRIAMAR es el programa de cateterismos cardíacos urgentes que existe en la Comunidad Autónoma de Aragón. Las indicaciones de activación de la alarma son el SCACEST con 6 – 12 horas de evolución desde inicio del dolor, SCACEST con

menos de 6 horas de evolución pero con contraindicación para la fibrinólisis por alto riesgo de sangrado, la situación de shock cardiogénico en un paciente con SCACEST (ICP primaria) y la fibrinólisis fallida (ICP de rescate).

A todos los pacientes se les administró dosis de carga de ácido acetil salicílico de 300mgr y de clopidogrel 300 mgr por vía oral inicialmente y otros 300 mgr de Clopidogrel en la sala de hemodinámica. Además se administraron dosis de heparina de bajo peso molecular a razón de 1 mgr / kgr en administración intravenosa (iv) y subcutánea (sc). El fibrinolítico administrado fue tenecteplasa iv (Metalyse) con dosis ajustada al peso según el protocolo establecido .

La obtención de datos fue mediante la revisión de la historia clínica electrónica y de papel , incluyendo, edad , sexo, peso , talla, la presencia de factores de riesgo cardiovascular , tensión arterial sistólica al ingreso , frecuencia cardíaca al ingreso , signos de insuficiencia cardíaca según la escala Killip (Killip I: ausencia de signos de IC , Killip II: crepitantes en menos de la mitad de los campos pulmonares o distensión venosa yugular , killip III : situación de edema agudo de pulmón , Killip IV : Shock cardiogénico) y datos de laboratorio consistentes en creatinina y hematocrito al ingreso . Se calculó el aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft – Gault y el IMC. También se recogió la administración de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa (abciximab o tirofiban) y heparina sodica o bivalirudina en la sala de hemodinámica. Se realizó un seguimiento durante el ingreso del desarrollo de complicaciones hemorrágicas mayores y menores , del tipo de sangrado y de los valores mínimos de hemoglobina y hematocrito. También se registraron los pacientes fallecidos intrahospitalariamente tras abandonar la sala de cateterismos cardíacos.

La hemorragia mayor se definió según los criterios CRUSADE por la presencia de 1) **hemorragia intracraneal o retroperitoneal**, 2) una caída en el hematocrito superior o

igual al 12%, 3) cualquier transfusión sanguínea cuando el hematocrito fuese igual o superior al 28%, 4) o una transfusión cuando el hematocrito fuese inferior al 28% con una sospecha de sangrado.

La hemorragia menor se definió como la existencia de un sangrado reflejado en la evolución clínica sin llegar a cumplir los criterios clínicos o analíticos de la hemorragia mayor.

Calculamos el valor de la escala de riesgo de sangrado CRUSADE en todos los pacientes con las variables al ingreso.

Posteriormente analizamos la capacidad predictora de sangrados mayores del score CRUSADE mediante análisis estadístico.

Analisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el apoyo del programa estadístico SPSS.

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de las características basales de nuestra muestra, del uso de los diferentes fármacos, así como de los valores obtenidos del CRUSADE y de la incidencia del desarrollo de eventos tales como la hemorragia mayor, menor y muerte.

Se llevó a cabo un análisis univariado en función de la presencia o no de hemorragia mayor utilizando la prueba de la Chi cuadrado para variables cualitativas y la t de student en el caso de variables cuantitativas para obtener aquellas variables asociadas con el desarrollo de sangrado mayor y los sangrados en función del valor de la escala de sangrado CRUSADE tras recodificarlo por intervalos de puntuaciones.

Se calcularon las curvas ROC para la hemorragia mayor y menor para valorar la precisión de la escala CRUSADE en la predicción de los eventos hemorrágicos.

Se realizó un análisis univariado de las características basales y en relación con el procedimiento hemodinámico de los distintos grupos en función del riesgo de sangrado CRUSADE con el fin de detectar aquellas variables que pudieran introducir sesgos.

Se consideró significación estadística para un $p < 0,05$

6. RESULTADOS

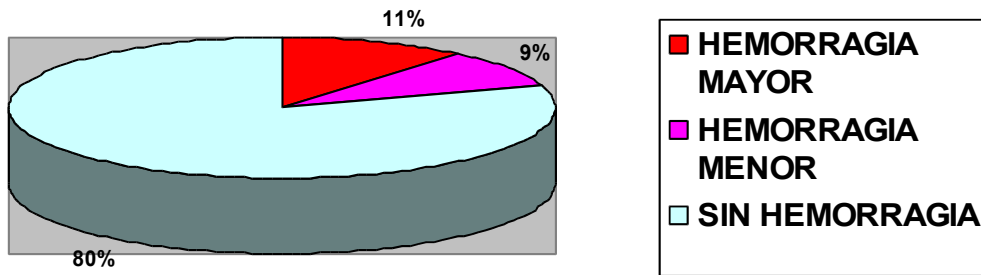
De un total de 1200 alertas TRIAMAR comprendidas entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de octubre de 2011 en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, el 40 % , (480 alertas) , se activaron para realizar un cateterismo de rescate . Un 11,2 % (54 pacientes) fueron excluidos por imposibilidad de completar la recogida da datos al carecer la historia clínica de los datos necesarios o por fallecer antes o durante el intervencionismo.

De los 426 pacientes estudiados el 81,% eran varones y el 18,3% mujeres . La edad media fue de 61,75 años con un rango de 30 a 94 años. El 55% de los procedimientos se realizaron por vía femoral frente al 45% por vía radial. En cuanto a la presencia de factores de riesgo cardiovascular : el 16,4% de los pacientes eran diabéticos , el 28,8% hipertensos , el 36% dislipémicos y tenían enfermedad arteriosclerótica previa el 4,2%. La media del IMC fue de 27,7 kg/m². La presencia de insuficiencia cardiaca al ingreso se distribuyó de la siguiente manera : el 80% de los pacientes se encontraban en clase Killip I, el 8,9% en Killip II, el 2,8% en Killip III y el 8% de los pacientes en Killip IV . En cuanto a la frecuencia de fármacos inhidores de la gp IIb / IIIa , se administró abciximab en el 61,5% de los casos y tirofiban en ninguno . En cuanto a los fármacos anticoagulantes , la heparina iv se utilizó en el 69% de los casos y la bivalirudina en el 2,3%.

	CARACTERISTICAS BASALES
EDAD (años)	61,75 (DS 12,4)
SEXO	
Varones	348 (81,7%)
Mujeres	78 (18,3%)
DM2	70 (16,4%)
HTA	208 (48,8%)
DLP	154 (36,2%)
ENFERM, ARTERIAL	18 (4,2%)
IMC (Kg/m2)	27,7 (DS 4,2)
ClCr (ml/min)	92,91 (DS 41,05)
Killip	
I	342 (80,3%)
II	38 (8,9%)
II	12 (2,8%)
IV	34 (8%)

	CARACTERISTICAS DEL INTERVENCIONISMO
ACCESO VASCULAR	
Femoral	232 (55%)
Radial	194 (45%)
HEPARINA IV	294 (69%)
ABCIXIMAB	262 (61,5%)
BIVALIRUDINA	10 (2,3%)

Desarrollaron hemorragia mayor durante el seguimiento intrahospitalario 48 pacientes (11%) y hemorragia menor 38 pacientes (8,9%). Fallecieron durante el ingreso el 38 pacientes (8,9%) , 8 de ellos (el 21,1%) habían presentado una hemorragia mayor .



Las hemorragias mayores se dividieron en:

- 8 sangrados mayores sin focalizar sangrado
- 4 hematomas subcutaneos
- 8 hematomas en la zona de punción femoral
- 2 hematomas retroperitoneales
- 2 hematomas cervicales
- 12 sangrados digestivos :
 - 10 hemorragias digestivas altas
 - 2 rectorragias
- 12 hemorragias intracraneales
 - 4 hematomas subdurales
 - 2 hemorragias subaracnóideas
 - 6 hemorragias intraparenquimatosas

En uno de los pacientes además coexistieron dos tipos de hemorragias : una hemorragia cerebral intraparenquimatosa masiva y una hematemesis.

En los pacientes que fallecieron y presentaron una hemorragia mayor se objetivaron 6 hemorragias intracraneales (1 subdural, 1 subaracnoidea, 4 intraparenquimatosas,), 1 hematoma sofocante cervical y una hemorragia digestiva alta . La caída de hematocrito media entre los pacientes que presentaron una hemorragia mayor fue de 15,79%.

Tras el análisis univariado las variables asociadas al sangrado mayor con significación estadística fueron el acceso vascular femoral (14,8% de sangrados mayores Vs 6,2% en el acceso radial , $p= 0,005$) , el uso de heparina iv (14,3% de sangrados mayores Vs 4,5% en el grupo sin heparina , $p < 0,005$) , el ser dislipémico (16,9% de sangrados mayores Vs 8,1% en el grupo sin dislipemia , $p < 0,05$), la edad (con una media de edad de 61 años en el grupo sin sangrado Vs 66 años el grupo del sangrado mayor, $p < 0,005$), la frecuencia cardiaca al ingreso (media de 57,4 lpm en el grupo sin sangrado Vs 42,46 en el grupo con sangrado , $p < 0,001$) ,la tensión arterial sistólica al ingreso (media de 111,7 mmHg en el grupo sin sangrado vs 100 mmHg en grupo del sangrado mayor , $p < 0,005$), el aclaramiento de creatinina (media de 94,82 ml/min en el grupo sin SM vs 77,82 ml/min en el grupo SM, $p < 0,01$) y el valor del CRUSADE (media en el grupo SM 37,6 puntos vs 25,6 en el grupo sin SM, $p < 0,001$).

Además existe una asociación estadísticamente significativa entre el sangrado mayor y la muerte durante el ingreso (10,3% de sangrados mayores en el grupo de los no fallecidos Vs 21,1% de sangrados mayores entre lo que fallecieron , $p < 0,005$).

Analizamos la incidencia de sangrados mayores durante el ingreso en función de la puntuación de la escala CRUSADE . Atendiendo a los intervalos propuestos por la escala , la frecuencia de los sangrados mayores fue la siguiente:

- Grupo de muy bajo riesgo (menor o igual a 20 puntos) objetivamos 4 sangrados mayores de los 162 pacientes que tenían esta puntuación (2,5%) . La media CRUSADE del grupo fue de 12,73 puntos (DS 4,6).

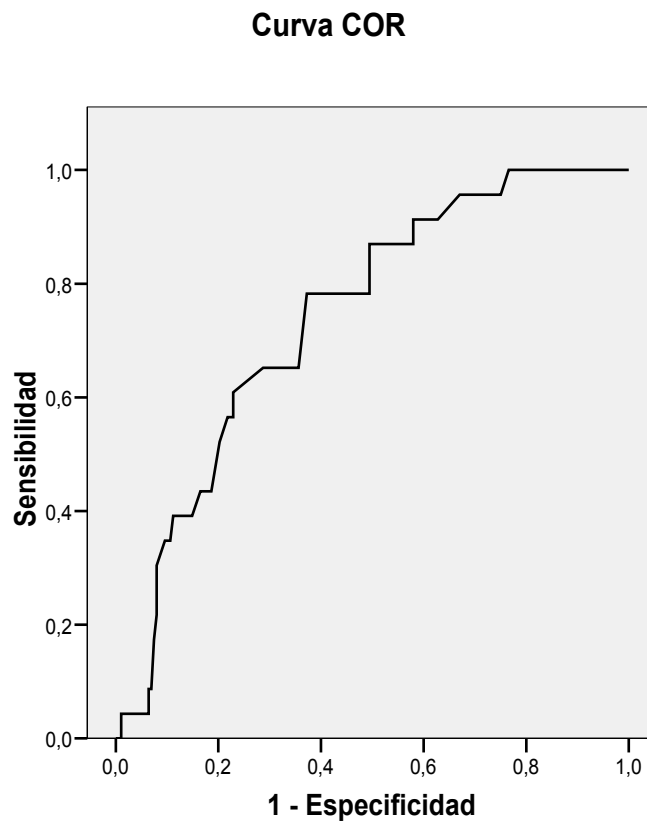
- Grupo bajo riesgo (21 – 30 puntos) .12 sangrados mayores de los 106 pacientes (11,3%). Media CRUSADE de 25,32 (DS 2,95)
- Grupo riesgo moderado (31- 40 puntos). 12 sangrados de los 80 pacientes (15%). Media CRUSADE de 35, 13 puntos (DS 3,1)
- Grupo de riesgo alto (41-50 puntos) . 10 sangrados de 38 pacientes (26,3%)- Media CRUSADE 45,32 (DS 3,27)
- Grupo de riesgo muy alto (51 puntos o más) . 8 sangrados de 36 pacientes (22,2%) . Media 57,67 (DS 6,7) .

Lo comparamos con los valores esperados (según los estudios previos de validación de la escala en el SCASEST y el SCACEST) .

	Muy bajo riesgo <20	Bajo riesgo 21-30	Riesgo moderado 31-40	Riesgo alto 41-50	Riesgo muy alto > 51
Observado SCACEST ICP rescate	2,5%	11,3%	15%	26,3%	22,2 %
SCASEST	3,1%	5,5%	8,6%	11,9%	19,5%
SCACEST ICP primaria	3,5%	8,3%	12,8%	18,6%	33,3%

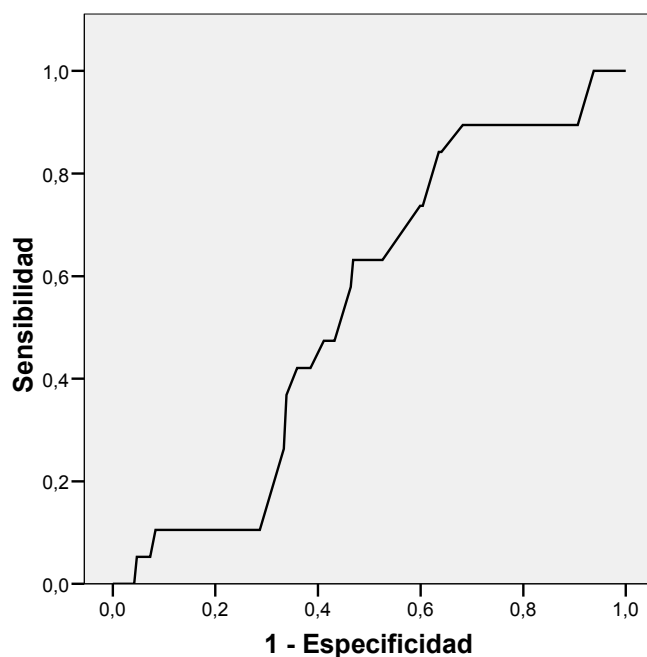
La tasa de hemorragia mayor se incremento por cada quintil de puntuación de la escala de riesgo : 5,8% en los pacientes con bajo riesgo , 6,4 % en los pacientes con riesgo moderado , 14,4 % en aquellos con riesgo alto y 2,7% en los pacientes de muy alto riesgo . Hubo un decremento de 0,6% en el quintil de muy bajo riesgo ($p < 0,0001$).

Para estudiar la precisión de la escala CRUSADE en la predicción de sangrados mayores se elaboró un curva ROC, siendo el área bajo la curva de 0,74 .



Se elaboró otra curva ROC para estudiar la precisión en la predicción de los sangrados menores. El área bajo la curva fue de 0,542.

Curva COR



Se compararon las variables del grupo de muy alto riesgo con respecto a su grupo inmediatamente anterior, el de alto riesgo, con el fin de analizar si existía alguna variable que pudiera producir un sesgo tras observar una ausencia de incremento en el porcentaje de sangrado que se venía observando de grupo a grupo progresivamente.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la FC al ingreso (con una media el grupo de alto riesgo (GAR) de 57,5 Vs 38,4 lpm en el grupo de muy alto riesgo (GMAR), $p = 0,01$), la TAS (media de 106 mmHg en el GAR Vs 87,2 en GMAR, $p=0,001$), la creatinina (media de 72 mg/dl en GAR vs 36,86 en GMAR, $p<0,05$), la clase killip (media de 1,68 en GAR vs media de 2,78 en GMAR , $p<0,001$), el IMC (media 25,79 kg/m² en GAR vs 27,24 en GMAR, $p<0,05$).

En cuanto a las variables no cuantitativas :

	GRUPO ALTO RIESGO	G. MUY ALTO RIESGO	p
ACCESO FEMORAL	68,4%	82,4%	0,005
ABCIXIMAB	42,1%	33,3%	0,88
BIVALIRUDINA	10,5%	0%	0,37
HEPARINA IV	84,2%	72,2%	0,003
DM2	15,8%	38,9%	0,43
HTA	63,2%	88,9%	0,86
DLP	57,9%	38,9%	0,006
MUJERES	36,8%	44,4%	0,26

Observamos además que el porcentaje de muertes fue del 10,5% en grupo de alto riesgo

Vs 39% en el grupo de muy alto riesgo .

	ALTO RIESGO	MUY ALTO RIESGO	p
SANGRADO MAYOR	26,3%	22,2%	0,045
MUERTE	10,5%	39%	0,046

Por lo tanto si excluimos aquellas variables que forman parte “per se” del score CRUSADE y aquellas variables que no se han asociado con un mayor sangrado en el análisis univariado ; las variables que pueden producir un sesgo y que la incidencia de sangrado sea mayor en el grupo de alto riesgo que en el de muy alto riesgo son el mayor uso de heparina iv en el grupo de alto riesgo que en el de muy alto riesgo , y la presencia de mayor frecuencia de dislipemia en el grupo de alto riesgo.

Al mismo tiempo la presencia de muerte en el grupo de muy alto riesgo es sustancialmente mayor (10,5% vs 39%) . Analizaré estos resultados en el próximo apartado de discusión.

7. DISCUSIÓN

Limitaciones

En primer lugar reconocer las limitaciones de este trabajo al ser un estudio retrospectivo.

El numero de pacientes es menor que el de los estudios previos que han validado esta escala . Pero el hecho de que el sangrado mayor sea un “end point” más prevalente en los pacientes con ICP de rescate nos ha permitido alcanzar la significación estadística en nuestros resultados.

Ha existido una perdida del 11% de pacientes iniciales por falta de datos en la historia clínica lo cual si podría influir en los resultados del estudio.

Discusión

En nuestro estudio hay ciertos resultados que no son los que inicialmente podían esperarse. En cuanto a las variables asociadas con el sangrado cabría esperar que aquellas incluidas en el cálculo del score estuvieran asociadas al sangrado de una manera estadísticamente significativa pero en el caso del sexo femenino, la DM2 , la enfermedad vascular previa, los valores bajos de hematocrito al ingreso, la clase Killip no se ha alcanzado esta significación. Además cabe resaltar que en nuestro estudio se objetiva un 12% de SM en los varones Vs un 7,7% de SM en las mujeres , es un dato llamativo ya que es por todos conocido la mayor asociación entre sangrados y el sexo femenino.

Una asociación particular ha sido la de la frecuencia cardiaca, se ha observado una menor FC en el grupo del SM, incluso con una media en rango de bradicardia

importante . En el calculo del CRUSADE se adjudica una mayor puntuación cuanto mayor es la FC ,ya que la taquicardia se asocia a situaciones de mayor deterioro hemodinámico. En al ámbito del SCACEST podemos estar en una situación peculiar ya que los casos de hipotensión , shock cardiogénico se asocian en muchos casos a infarto de inferior y del VD que a su vez si la afectación de la arteria coronaria derecha es muy proximal puede provocar bloqueo auriculo ventricular (AV) completo por estar implicada la rama del nodo AV. Esto podría explicar ese mayor sangrado observado en los pacientes con bajas FC , al ser en un contexto de peor situación hemodinámica la cual favorece los eventos hemorrágicos. A su vez también se ha asociado la hemorragia a cifras bajas de TA , esto si lo contempla la escala CRUSADE que por ejemplo asigna 10 puntos a las TAS < 90 mmHg o 8 puntos entre 91-100 frente a 5 puntos a cifras de hipertensión marcada como > 201 mmHg, pensamos que esto se corresponde a un mayor sangrado en las situaciones de shock.

No ha existido una asociación estadísticamente significativa entre el sangrado y la clase Killip probablemente justificada por el escaso número de pacientes con Killip III-IV.

La principal sorpresa de los resultados es el hecho de objetivar una progresión en el sangrado conforme avanzamos en el riesgo CRUSADE de muy bajo a bajo , de bajo a moderado , de moderado a alto excepto en el paso de alto a muy alto riesgo. En este último grupo se observa un 22,2% de sangrado y en el alto riesgo un 26,6%, es decir mayor sangrado en el grupo de alto riesgo que en el de muy alto riesgo. Analizando posibles sesgos encontramos dos variables que no se distribuyen de una manera homogénea en los dos grupos (sin formar parte de las variables del score) y favorecen el sangrado (según el analisis univariado) que son la dislipemia y la administración de heparina iv. El caso de la heparina si que parece un factor que pudiera justificar que el grupo de alto riesgo sangrara más “ de lo esperado” con respecto al grupo de mas de 50 puntos en el CRUSADE.

Por otro lado puede ser que el sangrado en el grupo de pacientes de muy alto riesgo sea menor porque fallecen más (39% en GMAR vs 10,5% en GAR) y no da tiempo al desarrollo de sangrados . Para saber el papel que juega este hecho sería conveniente conocer más datos sobre la mortalidad en los pacientes con SCACEST en los grupos de muy alto riesgo de sangrado del CRUSADE (no disponemos de estos datos ya que no existe un artículo con datos de mortalidad).

8. CONCLUSIÓN

La incidencia de sangrado mayor intrahospitalario en pacientes de nuestro medio con SCACEST sometidos a cateterismo urgente tras fibrinólisis fallida es del 11%. Es una tasa de hemorragia más elevada que la registrada en pacientes con SCACEST sometidos a ICP primaria (3,2%).

La causa más frecuente de hemorragia mayor fueron las hemorragias digestivas (25%) y las intracraneales (25 %) y dentro de cada una de ellas la hemorragia digestiva alta y la intraparenquimatosa respectivamente.

Los factores asociados de manera estadísticamente significativa al sangrado mayor fueron la edad , la bradicardia el ingreso, la hipotensión arterial al ingreso, el ser dislipémico, el aclaramiento de creatinina , el acceso vascular femoral , el uso de heparina iv durante el intervencionismo coronario y una mayor puntuación en la escala CRUSADE.

Fallecieron 38 pacientes, de los cuales 8 (21,1%) habían padecido una hemorragia mayor. La hemorragia mayor más frecuente entre los fallecidos fue el sangrado intracraneal.

Según los resultados de nuestro estudio podemos concluir que la escala de sangrado CRUSADE predice adecuadamente los sangrados en los grupos de riesgo bajo , moderado y alto de sangrado (puntuaciones entre 21 y 50) . En los grupos límites no podemos realizar dicha afirmación ya que en el grupo de muy bajo riesgo de sangrado los valores observados han sido inferiores a los esperados y en el grupo de muy alto riesgo de sangrado , han presentado menor sangrado que el grupo de alto riesgo . Estos resultados pueden estar condicionados por dos hechos: el mayor uso de heparina iv en el grupo de muy alto riesgo , cuyo uso se asocia de manera significativa a un mayor sangrado y la mayor mortalidad de este grupo que infraestime el desarrollo de hemorragias .

Por lo tanto, podemos afirmar que entre las puntuaciones 21 – 50 de la escala CRUSADE en pacientes con SCACEST sometidos a ICP de rescate existe una adecuada predicción del riesgo de sangrado . Los porcentajes de sangrado observados en estos grupos son mayores que los observados para el SCASEST y SCACEST con ICP primaria.

La precisión de la escala CRUSADE a la hora de predecir los sangrados mayores fue incluso mayor que la registrada en pacientes con SCASEST . La precisión de la escala en la predicción de sangrados menores es menor .

La aplicación práctica de este estudio radica en la realización del score previo a la administración de la fibrinólisis. Actualmente en nuestro medio , en la Comunidad Autónoma de Aragón se desestima la fibrinólisis y se realiza directamente ICP primaria en los casos en los que se estima que el riesgo hemorrágico del paciente es alto atendiendo a la coexistencia de dos o más variables clínicas que favorezcan el sangrado tales como presencia de hipertensión arterial importante, sexo mujer, bajo peso o raza negra . Sería interesante basar esta decisión en scores de riesgo para cuantificar lo más exactamente posible el riesgo hemorrágico y elegir cual es la mejor opción para el paciente. Por ejemplo si un paciente llega a Urgencias con un

SCACEST y se le calcula un CRUSADE de 42 , según nuestro estudio la probabilidad estimada de sangrado es de un 26 % si la fibrinólisis falla y hay que someterlo a ICP de rescate y si directamente realizamos un cateterismo, según los estudios previos, la probabilidad de sangrado es de un 18,6% . Quizá lo más adecuado sería realizar ICP primaria de entrada . Sin embargo si ponemos el caso de una puntuación de 35 puntos en el CRUSADE en caso de ICP primaria el riesgo de sangrado mayor es del 12,8% vs el 15% en el caso de que haya que plantear un rescate , en este caso el beneficio puede no ser tan marcado.

En conclusión, la escala de riesgo de sangrado CRUSADE predice adecuadamente el riesgo de sangrado mayor intrahospitalario en los pacientes con SCACEST sometidos a ICP de rescate aunque sería necesario ampliar el estudio en los grupos de muy bajo y muy alto riesgo .

9. BIBLIOGRAFIA

1. Abu-Assi E, Gracia-Acuña JM, Ferreira Gonzalez I, Peña-Gil C, Gayoso-Diz P, Gonzalez- Junatey JR. Evaluating the performance of the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Bleeding Score in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST – segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 2010. 121:2419-2426
2. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2002;106:1883-92.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and

the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ;50:e1-e157.

4. McGorrian C, Leong T, D'Agostino R et al. Risk estimation systems in clinical use: SCORE, Heart Score and the Framingham system, R. D'Agostino, I. Graham, Editors, *Therapeutic Strategies in Cardiovascular Risk*, Clinical Publishing, Oxford, UK (2008).

5. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk: A Review for Clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1209-27.

6. López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. Curvas ROC. *Aten Primaria.* 1998;5:229-35.

7. Lemeshow S, Hosmer D. A review of goodness of fit statistic for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol.* 1982;115:92-106.

8. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation.* 2007;115:928-35.

9. Patel VB, Topol EJ. The pathogenesis and spectrum of acute coronary syndromes: from plaque formation to thrombosis. *Cleve Clin J Med.* 1999;66:561-71.

10. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;44:357-68.

11. Fernández Ortiz A. Physiopathology of unstable angina. The role of atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52 (Supl 1):3-12.

12. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108:1664-72.

13. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation.* 2003;108:1772-8. 98

14. Monroe VS, Kerensky RA, Rivera E et al. Pharmacologic plaque passivation for the reduction of recurrent cardiac events in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(Suppl S):23S-30S.

15. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D et al. A two-decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1999 ;33:1533-9.

16. Saito I, Ozawa H, Aono H et al. Trends in fatal coronary heart disease among people aged 25-74 years in Oita City, Japan, from 1987-1998. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:469-76.

17. Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ et al. Twenty year trends (1975-1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1378-87.

- 18.** Fang J, Alderman MH, Keenan NL et al. Acute myocardial infarction hospitalization in the United States, 1979 to 2005. *Am J Med.* 2010;123:259-66.
- 19.** Gíria J, Catarino J, Rocha E. Acute coronary syndromes and other forms of coronary heart disease in the National Health Service, 1997-2001. *Rev Port Cardiol.* 2004 ;23:883-92.
100
- 20.** Perez G, Pena A, Sala J et al. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol.* 1998;27:599-604.
- 21.** Dehmer GJ, Firth BG, Nicod P et al. Alterations in left ventricular volumes and ejection fraction during atrial pacing in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide ventriculography. *Am Heart J.* 1983;106:114-24.
- 22.** Erbel R, Schweizer P, Meyer J et al. Effert S. Sensitivity of cross-sectional echocardiography in detection of impaired global and regional left ventricular function: prospective study. *Int J Cardiol.* 1985;7:375-89.
- 23.** DePace NL, Iskandrian AS, Hakki AH et al. Value of left ventricular ejection fraction during exercise in predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:1002-10.
- 24.** Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO et al. Left ventricular systolic and diastolic function in coronary artery disease: effects of revascularization on exercise-induced ischemia. *Circulation.* 1985;72:119-29.