

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**UTILIDAD Y FIABILIDAD DE LAS ESCALAS CONTEMPORÁNEAS DE
ESTIMACIÓN DE RIESGO EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

Emad Abu Assi

Bajo la dirección de:

Prof. Dr. José Ramón González-Juanatey

Santiago de Compostela, 2012

ISBN:

El profesor Dr. José Ramón González Juanatey, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe de Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria del Complejo Hospitalaria Universitario de Santiago de Compostela,

CERTEFICA QUE:

La presente memoria, titulada “Utilidad y fiabilidad de las escalas contemporáneas de estimación de riesgo en enfermedades cardiovasculares”, que presenta D. Emad Abu Assi para optar el grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela, ha sido realizada bajo su dirección en el servicio de Cardiología y Unidad Coronaria del Complejo Hospitalaria Universitario de Santiago de Compostela, y autorizan su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firman la presente en Santiago de Compostela, a 17 de abril de 2012.

Fdo.: Dr. Prof. José Ramón González Juanatey

Dedicatoria

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACC: American College of Cardiology

ACO: Anticoagulación Oral

ACV: accidente cerebrovascular

AHA: American Heart Association

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

ESC: European Society of Cardiology

ECG: Electrocardiograma

FA: Fibrilación Auricular

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IAMCEST: Infarto Agudo de Miocardio Con Elevación del ST

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo.

OR: Odds Ratio

PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy

ROC: Receiver Operating Characteristic

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCACEST: Síndrome Coronario agudo Con Elevación del ST

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del ST

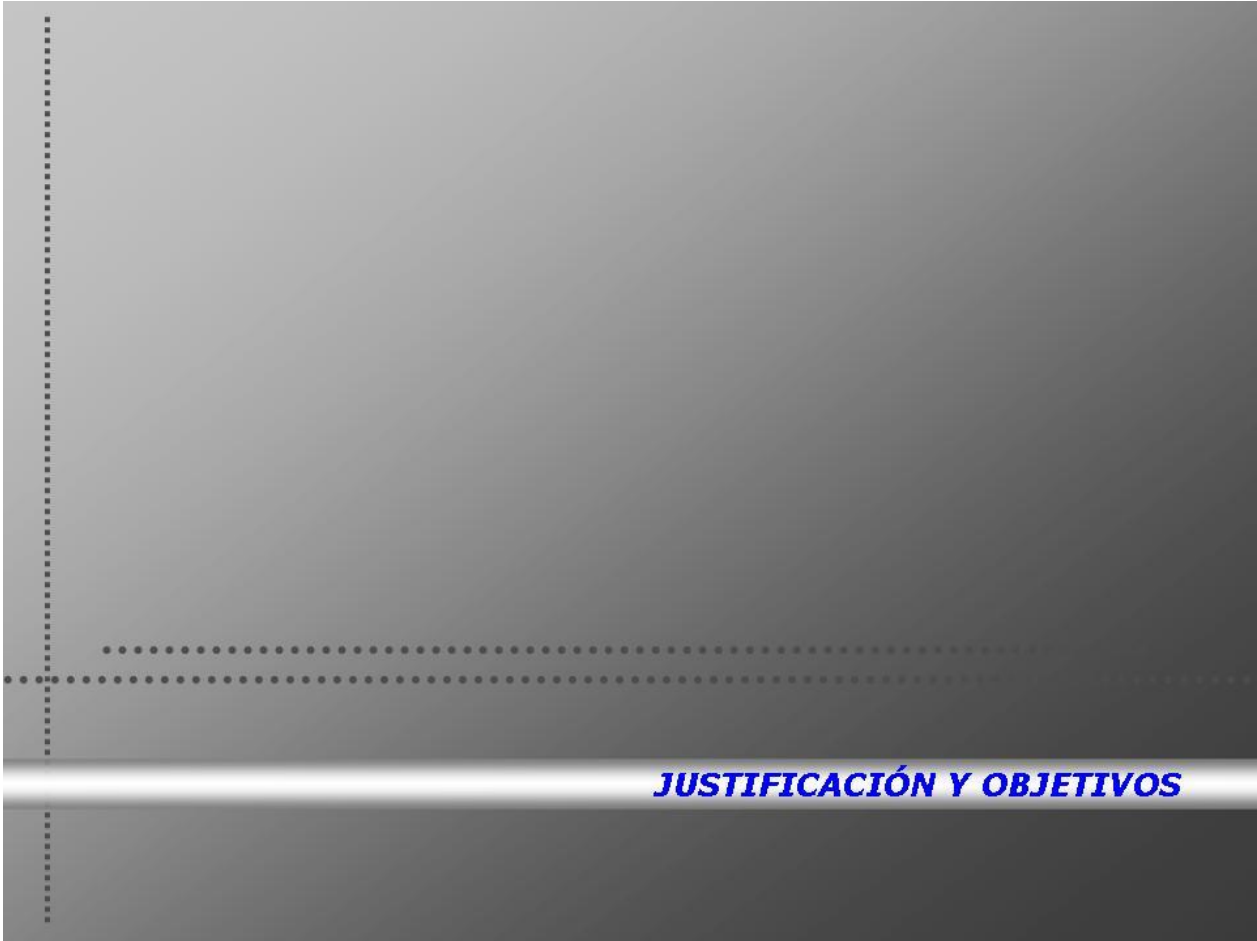
TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

UA: unstable angina

CONTENIDO

	Pag.
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	8
- Importancia de las validaciones contextualizadas.....	10
- Utilidades de un modelo predictivo fiable.....	11
- Objetivos generales.....	12
Capítulo I: INTRODUCCION GENERAL.....	13
- Objetivos de un sistema de estratificación de riesgo.....	16
- Requisitos de un sistema de estratificación de riesgo.....	16
- Proceso de construcción de un sistema de estratificación de riesgo.....	17
- Estratificación del riesgo de muerte en el síndrome coronario agudo.....	20
- Estratificación del riesgo hemorrágico en el síndrome coronario agudo...28	
- Estratificación del riesgo tromboembólico en fibrilación auricular.....	32
Capítulo II: Barreras en la aplicación clínica de los <i>scores</i> de riesgo.....	34
Capítulo III: Direcciones futuras en la predicción de riesgo en enfermedades	
Cardiovasculares.....	39
Capítulo IV: - Validación en una cohorte contemporánea de pacientes con	
síndrome coronario agudo del <i>score</i> GRACE predictor de mortalidad a 6	
meses del alta.....	40
- Editorial acompañante al estudio previo	41
Capítulo V: Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)	
still maintain their performance for predicting mortality in the era of	
contemporary Management of acute coronary syndromes?.....	56

Capítulo VI: 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 <i>score</i> in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction	66
Capítulo VII: Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation.....	78
Capítulo VIII: Implicaciones Clínicas.....	84
Capítulo IX. Conclusiones Generales.....	90
Bibliografía.....	95



JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

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.

Algunas escalas de estratificación pronóstica, cuya capacidad predictiva resultó útil en la población de derivación e incluso en otras cohortes independientes, como las escalas Framingham y SCORE, mostraron en cohortes de nuestro país, al igual que en otras regiones incluso dentro del mismo país donde se creó el modelo predictivo, que sus estimaciones no eran correctas. En el caso concreto de España, las escalas Framingham y SCORE se tuvieron que recalibrar debido a que sobreestimaban el riesgo de presentar el evento de interés. Lo mismo sucedió en poblaciones de Asia y Canadá con las estimaciones, del riesgo de muerte, del *score* GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) en el síndrome coronario agudo (SCA). como se detallará más adelante a lo largo del capítulo de introducción general.

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 y a combatir, al menos en parte, un fenómeno que empezaba a sonar cada vez más en la literatura cardiovascular; se trata del fenómeno de la paradoja terapéutica.

Por otro lado, varios *scores* de recomendado uso en la práctica clínica diaria se derivaron de poblaciones de pacientes incluidos hace décadas en donde todavía muchos de los avances en el campo del manejo de las enfermedades cardiovasculares no se habían introducido ni incorporado

a la práctica asistencial. Por tanto, resulta imperativa la comprobación de la vigencia de su fiabilidad en cohortes más contemporáneas donde ha habido avances terapéuticos en el manejo de multitud de patologías.

Por último, existe una gran variedad regional en las características de los pacientes, en los patrones asistenciales, y en los sistemas sanitarios. De este modo, la población de pacientes a partir de los que se construye un determinado modelo predictivo podría diferir en muchos aspectos con respecto a la población donde se pretende aplicar dicho modelo y, en consecuencia, la fiabilidad de sus estimaciones.

Utilidades de un modelo predictivo fiable.

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 costes y los riesgos innecesarios de su uso.

Objetivos generales.

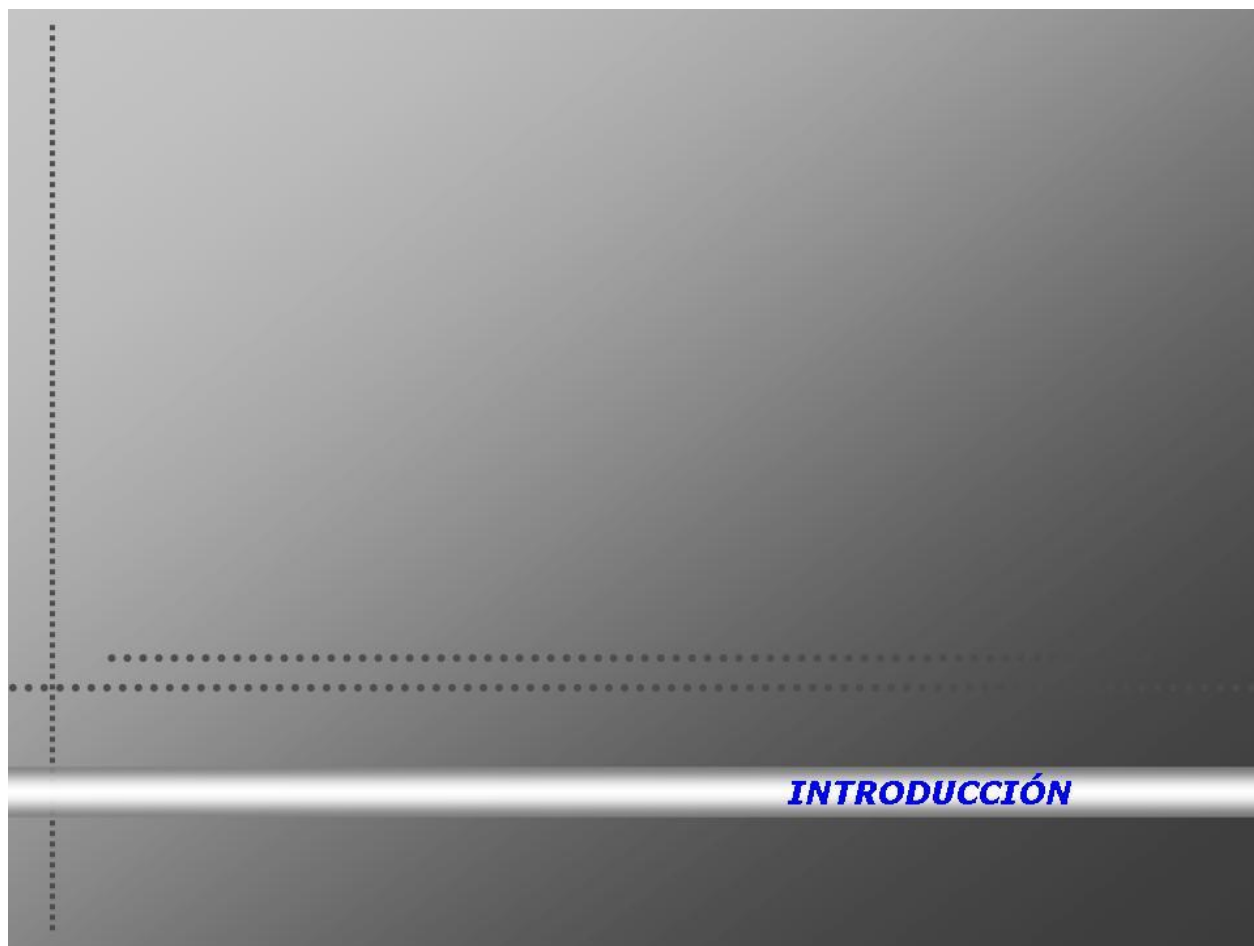
Aunque en cada capítulo se detallan los objetivos específicos que se propusieron para analizar cada uno de los temas, de forma general se pueden resumir en los siguientes:

1. Evaluar la utilidad y fiabilidad de la escala GRACE de predicción del riesgo de muerte a seis meses del alta en una cohorte independiente de pacientes con SCA de un centro de tercer nivel que fue tratada conforme las directrices contemporáneas. Destacar que el *score* GRACE fue derivado a partir de una cohorte de pacientes reclutados entre los años 1999 y 2002. En este trabajo, en primer lugar nos propusimos comparar las características de nuestra cohorte con la original del *score* GRACE, y comprobar en el global de la muestra estudiada la validez del *score* GRACE en la predicción de riesgo de muerte a 6 meses del alta hospitalaria tras sufrir un SCA. Posteriormente pretendíamos averiguar la validez de ese *score* estratificando la población del estudio en subgrupos según el tipo de SCA y si la mayor tasa de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) realizada en nuestro estudio afecta la robustez de sus estimaciones según se practicase o no ICP.
2. Evaluar en un registro nacional y multicéntrico (Registro MASCARA: Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) si las inferencias realizadas en el estudio previo, son válidas para una muestra representativa de la población de pacientes con SCA en España. Otro objetivo propuesto fue comprobar la validez de la modalidad del *score* GRACE que permita estimar el riesgo de muerte durante la fase de hospitalización. Además, se propuso en este estudio comprobar la fiabilidad del mencionado *score* en la predicción de los riesgos de muerte intrahospitalaria y a 6 meses del alta en algunos subgrupos donde su capacidad predictiva era cuestionada (insuficiencia renal crónica y/o diabetes mellitus). Debido a que la fracción de eyección ventricular izquierda, un marcador pronóstico de reconocido valor en el infarto de

miocardio, no se contempló como variable predictora en la construcción del *score* GRCAE, investigamos el impacto de su ausencia entre los predictores de la escala GRACE. Otro objetivo fue investigar la influencia de la mayor tasa de ICP realizada en el registro MASCARA sobre las estimaciones del *score* GRCAE que se construyó en población con tasa de ICP sustancialmente menor. Por último, comprobar la calibración en las 3 categorías de riesgo establecidas por el *score* GRCAE que nunca fueron evaluadas desde su desarrollo.

3. Validar por primera vez desde su creación, el modelo predictivo CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) que permite estratificar el riesgo de sangrado en pacientes con IAM sin elevación del ST (IAMSEST). Asimismo, determinamos la frecuencia y el impacto pronóstico de las complicaciones hemorrágicas en nuestros pacientes basándonos en la definición de la escala CRUSADE. Comprobamos, además, la validez del *score* CRUSADE en diversos subgrupos de especial riesgo hemorrágico como los ancianos y las mujeres.
4. Comparar la utilidad y fiabilidad de 4 *scores* de estratificación del riesgo TE en pacientes con FA incluidos en un registro multicéntrico de pacientes ambulatorios en Galicia.

CAPÍTULO I



INTRODUCCIÓN

Desde la Antigüedad, uno de los objetivos de los médicos ha sido conocer el pronóstico de sus pacientes. Como reza el aforismo hipocrático mencionado, informar adecuadamente del pronóstico al paciente o a su familia puede 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 determinación 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 (1) 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 (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?

Requisitos de un sistema de estratificación de riesgo

La respuesta a las cuestiones planteadas por McGorrian y 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 (4). 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

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 o, lo más frecuente, la combinación de ambas. 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 (5). 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 (6)

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 (7). Hay métodos de evaluación de un modelo que combinan calibración y discriminación, pero se utilizan con menor frecuencia (8).

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.

ESTATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE EN EL SÍNDROME CORONARIO

AGUDO

En los últimos años, se ha producido un avance considerable en el conocimiento de la patogenia de la placa aterosclerótica y su inestabilización (9,10) En este sentido, los SCA constituyen un conjunto de entidades clínicas con un común denominador, la obstrucción parcial o total de una arteria por un trombo provocado por la rotura o erosión de una placa vulnerable, que se traduce en complicaciones clínicas secundarias a isquemia o necrosis miocárdica (11-19). La elevada incidencia de los SCA en los países desarrollados y su notable morbimortalidad generan un alto impacto en los recursos socioeconómicos, además de inhabilitar vidas en el momento de mayor producción y utilidad social de los individuos (20-34)

De esta manera, la estratificación precoz de riesgo en pacientes SCA es un reto de la cardiología en general, justificado por numerosas razones, entre otras: 1) se trata de una patología con elevada incidencia y prevalencia en nuestro medio; 2) los cambios epidemiológicos observados en los últimos años (22,35); 3) la elevada morbimortalidad, fundamentalmente las primeras horas tras el episodio agudo (36).

ANTECEDENTES HISTORICOS

Los estudios dedicados a la estratificación y la predicción del riesgo en pacientes que han experimentado un infarto de miocardio se iniciaron hace más de 50 años (37-40) y han evolucionado a medida que se perfeccionaban las técnicas estadísticas y el conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad coronaria.

Aunque no pueda considerarse exactamente una fórmula de predicción o *score*, la clasificación de Killip y Kimbal (41), basada en signos clínicos sencillos de insuficiencia cardíaca, constituye un método muy útil para clasificar a los pacientes con un infarto agudo de miocardio (IAM) en 4 categorías que guardan una buena correlación con la mortalidad. Pocos años más tarde, Forrester

et al implementaron un sistema de clasificación de riesgo de muerte extendiendo el sistema de Killip y Kimbal a un conjunto de medidas hemodinámicas obtenidas de forma cruenta (42). El objetivo de Forrester et al no fue otro que intentar introducir una mejora en la estratificación de riesgo de muerte en aquellos enfermos con IAM cuyo riesgo de presentar una complicación seria como la muerte no quedaba capturado por el sistema de Killip y Kimbal.

En la década de 1980, los estudios sobre la estratificación del riesgo incorporaron nuevas variables, como la fracción de eyección, la severidad de la afectación coronaria y las arritmias, además de la aparición de nuevos métodos estadísticos de análisis de la supervivencia (43-62).

En el primero de estos estudios se demostró que la presencia de insuficiencia cardiaca durante el ingreso, la disfunción ventricular y la afectación coronaria en las 3 arterias coronarias permitía identificar a un grupo de pacientes con una elevada mortalidad (hasta el 40% en 2 años) (63).

El segundo de los estudios, llevado a cabo por el Multicenter Postinfarction Research Group, se identificó la presencia de arritmias ventriculares, particularmente, las formas repetitivas de extrasístoles y la taquicardia ventricular como factor pronóstico importante, y muy importante, la interacción entre arritmias y disfunción ventricular (64).

El reconocimiento del papel de la función ventricular y la isquemia residual como predictores de riesgo tras el IAM, unido al desarrollo de técnicas no invasivas para determinar estos parámetros, dio lugar a un gran número de trabajos en los que se estudió el papel de la ecocardiografía, la ergometría y la tomogammagrafía de perfusión en la estratificación del riesgo posinfarto (65-72)

A pesar del entusiasmo inicial y de los alentadores resultados obtenidos en pequeñas series de pacientes, la capacidad de predicción del riesgo de muerte es muy limitada. Las discrepancias entre las series iniciales y los hallazgos en la vida real se deben a que en las primeras se incluía a pacientes muy seleccionados, el seguimiento era en general corto, había pocos eventos y se

utilizaban variables de evaluación combinadas, que incluían la revascularización miocárdica o la presencia de angina.

En el metaanálisis ya clásico de Shaw et al (72), publicado hace 10 años, se comparaba la sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas para detectar la incidencia muerte y reinfarto. Llama la atención el elevado valor predictivo negativo de todas ellas, entre el 91 y el 97%, a expensas de un valor predictivo positivo muy bajo, inferior al 20%. De esta forma, los métodos incruentos en la evaluación del riesgo postinfarto de miocardio son útiles para descartar un tratamiento agresivo en pacientes en los que la probabilidad de complicaciones pretest es baja y alguna de las pruebas citadas resulta también negativa. Estos pacientes pueden ser dados de alta con seguridad; no obstante, ello implica que en muchos pacientes (falsos positivos) se realizan innecesariamente cateterismo y revascularización.

Posteriormente, el considerable avance introducidos en el conocimiento de la patogenia de la placa aterosclerótica y su inestabilización (11) condujo a considerar 3 cuadros clínicos como parte de un continuo denominado SCA: el IAM sin elevación del ST y la angina inestable como parte de un continuo del SCA sin elevación del ST (SCA-SEST), y el IAM con elevación del segmento ST (IAM-EST) (73).

Al mismo tiempo, la posibilidad de determinar mediante técnicas de laboratorio sencillas la concentración de troponina, un marcador más sensible que la creatincinasa o sus fracciones, abrió una nueva época en la estratificación del riesgo, especialmente en los SCA-SEST (74-78).

La determinación de las troponina y los cambios electrocardiográficos constituyeron la base de los algoritmos de estratificación, tanto en las guías de tratamiento como en los grandes ensayos clínicos (79-88). Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes con SCA-SEST desarrollaban complicaciones aun en ausencia de alteraciones electrocardiográfica y/o elevación de marcadores de daño miocárdico. Es decir, los elementos base de los algoritmos de riesgo en

los ensayos clínicos eran deficientes de modo que aproximadamente un 8% de los pacientes con electrocardiograma que no mostraba descenso del segmento ST ≥ 1 mm (considerado un criterio de alto riesgo en multitud de ensayos clínicos) desarrollaban complicaciones serias como la muerte o reingreso por IAM (89). De modo similar, el riesgo de muerte intrahospitalaria en el contexto de un SCA permanece elevado aun en ausencia de elevación sérica de troponina cardíaca al ingreso (criterio también clásicamente considerado indicador de elevado riesgo de presentar eventos adversos en el SCA) (90).

Por tanto, ningún marcador o factor de riesgo es perfecto de forma asilada y se estableció que la estratificación de riesgo en el SCA es un concepto que debería aglutinar una serie de factores en aras de optimizar la clasificación de riesgo de los pacientes y planificar y adecuar en ellos, conforme su estado de riesgo, las estrategias terapéuticas de demostrada eficacia pronóstica.

Ahora bien, si atendemos a la información que ha proporcionado la investigación en el campo de la estratificación pronóstica en el SCA, nos damos cuenta que para el clínico, a menudo atareado, la atención que debería prestar a este sin fin de indicadores de riesgo, imposibilitaría realmente semejante labor. Debido a la cuantía de esos factores, su interpretación, así como el coste de algunos de ellos, se podría intuir que complicaría su adopción por parte de los clínicos que, en cambio, apreciarían una herramienta cuantitativa única que contemple muchos de esos factores con tal de proporcionar estimaciones fiables y útiles en la predicción de riesgo de un determinado evento de interés.

Por otra parte, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que existe una variabilidad entre los clínicos en la toma de decisiones en manejo del SCA, sobre todo en lo relativo al uso de los procedimientos invasivos. Este fenómeno se dio a conocer como la “paradoja terapéutica” en donde los pacientes de alto riesgo, en los que el uso de dichos procedimiento ha mostrado mejorar el pronóstico de esos enfermos, se sometían menos frecuentemente, y de forma no acorde

a su riesgo, dichos procedimientos. En cambio, individuos cuyo riesgo de presentar una complicación adversa era bajo, paradójicamente recibían con mayor frecuencia las terapias de demostrada eficacia pronostica (91-97,

Como consecuencia de lo anteriormente mencionado, en los últimos años se han desarrollado modelos o algoritmos de predicción o *scores* que integran variables clínicas, electrocardiográficas y analíticas en un intento de hacer más exacta e integrada la evaluación del riesgo.

PRINCIPALES MODELOS DE PREDICCIÓN EN EL SCA

Entre los *scores* de riesgo que han gozado de mayor popularidad en los últimos años se encuentran los *scores* TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GRACE y PURSUIT (The Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) (98-101).

Score TIMI

El algoritmo de estratificación de riesgo derivado de la población de pacientes incluidos en el estudio TIMI se construyó a inicios de la década pasada. Inicialmente se publicó un algoritmo específico para los pacientes con IAM-EST y, poco tiempo después, se publicó el relativo al subgrupo de pacientes con SCA-SEST (100,101). Este *score* se compone de 10 predictores en su versión para la predicción de riesgo de muerte a 30 días en los pacientes con IAM-EST. En cambio, en el SCA-SEST está compuesto en base a 7 predictores.

En cuanto a su capacidad de discriminación, mientras ésta fue aceptable con estadístico *c* de 0,78 en el IAM-EST, su poder discriminativo en el subgrupo de pacientes con SCA-SEST fue más bien modesto (estadístico *c*=0,63).

Score GRACE

Este *score* fue construido a partir de la población de un registro internacional *Global Registry of Acute Coronary Events* en el que participaron 94 hospitales de 14 países (98, 99). La población

de derivación del modelo predictivo GRACE fue incluida durante los años 1999 y 2002. Las dos versiones que han gozado de amplia difusión en la literatura cardiovascular han sido las relativas a la predicción del evento muerte tanto a nivel intrahospitalario como a 6 meses. La primera se compone de 8 predictores mientras que la segunda la integran 9 variables pronósticas.

La discriminaciones de ambas versiones fue de $>0,80$ y su capacidad de calibración se mostró excelente tanto en la población de derivación como en la cohorte de validación.

Debido a los buenos índices de validez de los *scores* GRACE, éstos despertaron el interés de la comunidad Cardiológica. Dado que con la construcción de los *scores* GRACE se disponía ya de varios *scores* de predicción de riesgo intrínseco en el SCA, surgieron los estudios de comparación de los *scores* disponibles, sobre todo entre los *scores* TIMI, PURSUIT y GRACE (102-109). La capacidad predictiva del *score* GRACE mostró en dichas comparaciones mejores índices de validez y por tanto mayor precisión en la predicción de riesgo de complicaciones inherentes al propio SCA como la muerte.

La comprobación de la validez del *score* GRACE y su evaluación en comparación con otros *scores* como el TIMI, en varias cohortes independientes de distintas áreas geográficas, produjo un cambio en las guías de práctica clínica de manejo del SCA que incorporaron el uso de los *scores* de estratificación pronóstica en el SCA, siendo el sistema GRACE el preferido por las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología con indicación clase IB (109, 110), y de recomendado uso y aplicación precoz al ingreso, al igual que los *scores* TIMI, GRACE o PURSUIT, en las guías clínica del American Heart Association y el American College of Cardiology (ACC/AHA) (111,112). Uno de los principales motivos por los que se atribuye a la modesta capacidad predictiva de los *scores* TIMI y PURSUIT fue el tipo de población de las que se derivaron ambos modelos que no representaba a los pacientes de la vida real sino que se trataba de poblaciones seleccionadas con pocas comorbilidades.

No obstante, debido a la variabilidad geográfica en las características de los pacientes y en los patrones asistenciales de los distintos sistemas sanitarios (113,114), antes de utilizar y aplicar un modelo probabilístico fuera del ambiente donde fue creado, son necesarias validaciones más contextualizadas para asegurarse de que no proporciona probabilidades erróneas (4,115).

¿Son necesarias las validaciones contextualizadas de un algoritmo de estratificación de riesgo de establecido valor pronóstico?

Ha habido una serie de algoritmos pronósticos que a pesar de mostrarse útiles y fiables en la población de algunas regiones y países, proporcionaron estimaciones erróneas en otras. Estos errores que llevaba a infra o sobreestimar el riesgo de presentar un evento de interés, se detectaron gracias a estudios de validación. Un ejemplo de cómo un sistema de puntuación de riesgo puede proporcionar estimaciones erróneas cuando es derivado de poblaciones con características diferentes, lo representan los estudios realizados por Sans et al y Marrugat et al (116,117). Sans et al y Marrugat et al investigaron en cohortes de paciente de España si la función de riesgo SCORE de predicción del riesgo de muerte cardiovascular a diez años para la toma de decisiones en las intervenciones clínicas, y la capacidad de calibración de la ecuación del sistema Framingham, respectivamente. En los dos estudios se detectaron estimaciones erróneas de dichos algoritmos de riesgo en que obligaron a su recalibración para las cohortes estudiadas. Por tanto, de haberse basado en las estimaciones de dichos algoritmos sin la realización de comprobaciones contextualizadas de su capacidad de ajuste al riesgo observado, las consecuencias habrían sido además de sanitarias, económicas e incluso sociolaborales. Recientemente, se ha observado que el *score* GRACE de contrastada validez en muchas poblaciones de diferentes países, mostró infraestimaciones serias de las tasas de muerte intrahospitalaria en una cohorte de pacientes de Asia (118) que curiosamente habían formado parte de la cohorte original de derivación que en su día mostró adecuados índices predictivos.

Debido a ello, el *score* GRACE de predicción de riesgo de muerte durante la fase de hospitalización se ha tenido que recalibrar para ajustarse al riesgo real observado en dicha población. Por otra parte, en Canadá, Elbarouni et al observaron también que una cohorte de más de 12.000 pacientes, que formaron parte de la población de construcción del *score* GRCAE, que éste proporcionaba estimaciones erróneas del riesgo de muerte intrahospitalaria en diferentes subgrupos de pacientes, lo cual advertía de la necesidad de su recalibración (119). De modo similar, los investigadores del registro EFFECT (Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment) que incluyó a pacientes con IAM entre 1999 y 2001 en Ontario, observaron que en los pacientes con IAM sin elevación del ST (IAM-SEST) las estimaciones del *score* GRACE para la predicción del riesgo de muerte a 6 meses del alta, no eran correctas ya que mostraba tendencia a infraestimar dicho riesgo (120).

Además, la mayoría de las validaciones o comparaciones de la validez de los *scores* de predicción del riesgo en el SCA se han realizado en poblaciones de pacientes reclutados entre 1999 y 2002 cuando varios de los logros en el manejo del SCA aún no habían sido ampliamente utilizados (102-105,118-121). Este hecho, podría, al menos en parte explicar los mecanismos mediante los cuales el *score* GRACE proporcionaba estimaciones no adecuadas en determinados subgrupos y en algunas poblaciones.

En dos de los trabajos que componen esta tesis, se ha explorado exhaustivamente la fiabilidad de las estimaciones del *score* GRCAE en la población global de pacientes con SCA y en diversos subgrupos de riesgo estratificando la población en grupos según el tipo de SCA y según fuese tratados los pacientes con o sin ICP.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO HEMORRAGICO EN EL SCA SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

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 (122-128). 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 (129-138).

Po tanto, una consecuencia de la generalización del uso de la multiterapia antitrombótica mencionada así como de los procedimientos invasivos en el SCA (coronariografía e 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 depende en gran medida del tipo de tratamiento utilizado, sobre todo el tipo y la dosis de tratamiento antitrombótico y de los procedimientos invasivos realizados, el número de estos 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 la frecuencia de las hemorragias mayores oscila entre el 2 y 9% en el

SCA-SEST, estimándose que las hemorragias graves tienen lugar en un 3-5%, mientras que las leves sucedían con una frecuencia que oscila entre 5 y 10% (139-160).

En el pasado, se consideraba el sangrado como una consecuencia inevitable de la terapia antitrombótica cuya eficacia antiisquémica, por otro lado, era incuestionable (110, 161,162). Además, los episodios hemorrágicos, a excepción de las intracraneales, se consideraban complicaciones sin importancia gracias sobre todo a la política liberal de transfusiones.

Los nuevos fármacos antitrombóticos (Fondaparinux y Bivalirrudina) han demostrado similar eficacia que los agentes clásicos con la diferencia de provocar menos hemorragias. Surgió, por tanto, un mayor interés en averiguar el impacto que tendrían las complicaciones hemorrágicas en el SCA. En este sentido, 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 (163-181).

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, de rehospitalización por nuevo IAM, entre otras complicaciones indeseables. Así, 2 objetivos estaban 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 la 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 (163, 182,183). 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 (140) 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 reclutado entre 2001 y 2006 en más de 400 hospitales de Estados Unidos (140).

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. EL nuevo *score* mostró

aceptable capacidad de discriminación en las cohortes de derivaciones y validación del registro CRUSADE. No obstante, se desconocía su capacidad de predicción fuera del ámbito donde fue creado. Además, la población de derivación de ese *score* se reclutó (184) en una era en la que el manejo del SCA en general, y del SCA-SEST en particular, experimentó cambios sustanciales sobre todo en términos de la generalización del manejo agresivo con coronariografía y revascularización coronaria (185). Por otro lado, el registro CRUSADE incluyó pacientes de Estados Unidos y Canadá, con sistemas sanitarios diferentes al nuestro. Por tanto, antes de utilizar y aplicar el modelo probabilístico CRUSADE de predicción del riesgo hemorrágico, no sólo era deseable, sino necesaria su validación en nuestro entorno antes de recomendar su uso clínico.

En la presente tesis se presenta un trabajo cuya finalidad fue validar el modelo predictor de desarrollar sangrado mayor en el contexto de un IAM-SEST del estudio CRUSADE, a partir de sus capacidades de calibración y de discriminación y, de este modo, poder asegurar que el modelo predice bien la probabilidad de sangrado en un contexto como el de una cohorte contemporánea de pacientes con IAM-SEST ingresados en un hospital de España y sometidos mayormente a estrategia de coronariografía invasiva y revascularización coronaria.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

La FA afecta al 0.4% de la población general. Su prevalencia aumenta con la edad, de modo que en las personas mayores de 65 años es del 4-5% y del 9% en los mayores de 80 años. Es un factor de riesgo independiente muy importante para el desarrollo de accidente cerebrovascular (ACV) así como de otras complicaciones TE (186-189). Las complicaciones asociadas a la FA en forma de ictus isquémico y otras TE, representan una de los problemas más importantes de esta arritmia. Destacar además que el riesgo atribuible de presentar una complicación TE por FA se asocia a las comorbilidades que porta un determinado individuo y no al tipo de FA (190-204). Por tanto, uno de los objetivos terapéutico en FA es prevenir el desarrollo de ictus y de sus consecuencias, a menudo, devastadoras (205-210)

El primer paso en el proceso de prevención es la identificación de las comorbilidades o factores de riesgo que predisponen al desarrollo de complicaciones TE en pacientes con FA no valvular. Este primer paso representa en realidad uno de los grandes retos en el manejo de estos pacientes y ha llevado en la última década a la publicación de varios algoritmos de estratificación de riesgo con el objetivo de categorizar a los pacientes en función de su riesgo TE con tal de orientar a los clínicos sobre las decisiones de profilaxis más apropiadas (211-215.).

Sin embargo, el problema actual de la estratificación del riesgo de complicaciones TE es que, cuando se aplica a la misma cohorte de pacientes, el porcentaje de pacientes con categorizados como de riesgo bajo, intermedio o alto varía considerablemente dependiendo de qué sistema de estratificación de riesgo se utiliza (216-224).

Por lo tanto, la elección de un esquema en particular influye en la recomendación de la terapia antitrombótica cuando es aplicado a un mismo individuo. Teniendo en cuenta que las consecuencias de un ACV pueden ser devastadoras, es razonable elegir un esquema de riesgo que

establece los umbrales de tratamiento para la anticoagulación oral, que demostrado prevenir eficazmente esos eventos, en el riesgo absoluto muy bajo.

Hasta hace pocos años, la escala más aceptada en la estratificación del riesgo TE en pacientes con FA no valvular más aceptada fue la escala CHADS₂, acrónimo de varios factores de riesgo establecidos (213): insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus y ACV, que asignan un punto a cada uno de ellos excepto al antecedente de ACV, que suma dos. Sin embargo, esta escala posee ciertas limitaciones, especialmente en pacientes con riesgo «bajo-moderado», pues muchos de ellos se beneficiarían del tratamiento con anticoagulación oral, y además no considera otros marcadores de riesgo (225).

Las guías de manejo de FA de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010 (226) enfatizan otros factores «moduladores» no recogidos previamente, como la enfermedad vascular y el sexo femenino, y recodifica la edad en tres categorías (< 65 años, entre 65 y 74 años, y ≥ 75 años). En la cohorte de derivación de ese nuevo *score*, se observó que esta escala poseía capacidad de clasificar de forma más correcta a los pacientes verdaderamente de bajo y alto riesgo de eventos TE. La nueva escala, denominada CHA₂DS₂-VASc, recalificó a un porcentaje considerable de pacientes considerados anteriormente (usando la escala CHADS₂) como en riesgo «bajo» o «moderado», lo que ampliaría la indicación de ACO.

Teniendo en cuenta que la transportabilidad de los hallazgos en la cohorte de derivación del CHA₂DS₂-VASc a cohortes independientes con diferentes tasas de incidencia y diferente distribución de los factores de riesgo entre los individuos de una determinada población, antes de generalizar las recomendaciones para el uso de cualquier algoritmo de riesgo, una validación comparativa de este algoritmo con otros de contrastado valor pronóstico, debe ser llevada a cabo para comprobar su fiabilidad y consecuentemente su utilidad clínica (227).

CAPÍTULO II

BARRERAS EN LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS SCORES DE RIESGO

CAPÍTULO II

A pesar de la gran variedad de modelos que se han propuesto y de la sencillez de algunos de ellos, su utilización está muy limitada en la práctica clínica. Por ejemplo, datos del registro GRACE publicados recientemente demuestran que la utilización de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en pacientes con SCA es independiente del riesgo. Así, en pacientes con IAM-EST y riesgo bajo se practicó ICP en el 60% de los casos, en comparación con el 41% de los pacientes con alto riesgo. Esto era también cierto para los pacientes con SCA-SEST, con cifras del 40 y el 25%, respectivamente (90). Datos similares se han obtenido en el registro DESCARTES, de la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología, en los que el pronóstico de pacientes con SCA-SEST medido mediante la puntuación TIMI no influía en la decisión de realizar ICP (228).

Por desgracia, la aplicación de los *scores* de evaluación del riesgo en pacientes coronarios dista mucho de lo deseado. La característica esencial del juicio clínico es que los médicos no actuemos únicamente sobre una base arbitraria. El juicio clínico combina la experiencia personal clínico, la investigación publicada, perspectivas de los pacientes, y otras ideas. El juicio clínico, sin embargo, podría no ser certero al estar influenciado, lógicamente, por multitud de factores externos. Existen varios elementos que pueden producir errores, como la información contradictoria, el tiempo limitado, y la propia experiencia clínica; siendo esta última también fuertemente influenciado por los casos recientes sean estas buenas o malas (229). Los documentos de consenso de en forma de guías de práctica clínica se han desarrollado para superar estas limitaciones reconocidas al proporcionar una visión completa e imparcial de la investigación publicada y la experiencia clínica.

Sin embargo, los clínicos nos podemos encontrar con que las recomendaciones de las guías de práctica clínica en ocasiones son imprecisas o poco convincentes. Esto es especialmente

frecuente cuando existe información contradictoria en la literatura. El caso de los *scores* de estratificación de riesgo representa un buen ejemplo de esta complejidad.

Durante la última década, muchos investigadores han explorado el potencial de la utilización de algunos *scores* de riesgo sobre la base de integrar una serie de variables clínicas sencillas. En tres interesantes estudios de Yan et al (92, 230,231), se comparó la eficacia de cuatro modos de estratificación de riesgo, el basado en el juicio clínico de los clínicos, y los derivados de los sistemas TIMI, PURSUIT, y GRACE. El hallazgo más relevante de esos estudios fue que aproximadamente un 20% de los pacientes calificados de alto riesgo no se remitieron a coronariografía y revascularización coronaria debido a que sus médicos responsable les había calificado en una categoría de riesgo “no lo suficientemente alto” como para llevarse a cabo en ellos semejantes procedimientos. Cabe destacar que los 3 *scores* explorados en ese estudio, mostraron una utilidad clínica y fiabilidad para la predicción del riesgo de muerte a un año que superó incluso el juicio realizado de los clínicos del estudio que tendieron a infraestimar el riesgo en la población de pacientes estudiados, muy probablemente al infraestimar su comorbilidad.

Sin embargo, otra lectura que se podría hacer de los 3 estudios previos es que los clínicos centraron sus esfuerzos y dedicaron los recursos terapéuticos más agresivos a aquellos pacientes de mayor expectativa de vida. Un error grave derivado de infratratarse a un paciente de 50 años de edad que ingresa por SCA podría resultar en una pérdida de unos 25 años de expectativa de vida, mientras que en un paciente de 80 años, ese error o “subtratamiento” resultaría de unos 5 años, por ejemplo. Así, la diferencia rondaría los 20 años de expectativa de vida, sin tener en cuenta la calidad de vida ajustada por el tratamiento empleado. Esta creencia muy probablemente nos lleva a menudo a los clínicos a actuar de dicha manera, que según otros podría ser la perpetuación del “status quo” de la llamada paradoja terapéutica (91,92, 232-234), y que muchos de nosotros sigamos actuando en base exclusivamente a nuestra experiencia personal que no siempre es

garantía de una buena praxis (235). En este sentido, las sociedades científicas encargadas de trazar las directrices de manejo en pacientes con enfermedades cardiovasculares debería promover todavía más la investigación en este campo con tal de proporcionar evidencia sólida y consistente sobre la utilidad de los esquemas de estratificación de riesgo en la práctica asistencia diaria.

Por otra parte, y en lo relativo a las barreras en el uso clínico de las escalas de predicción del riesgo hemorrágico en el SCA, es importante resaltar que algunas de las variables que las integran, son al mismo tiempo variables relacionados con el riesgo intrínseco de esta afección. Un ejemplo de ello es el *score* CRUSADE que permite estimar el riesgo de sangrado grave en pacientes con SCA-SEST. En este *score*, compuesto de ocho variables pronósticas, cuatro de ellas son también variables incluidas en el *score* GRACE de predicción de riesgo inherente a un SCA. Cabría, entonces, encontrar solapamiento en las estimaciones de ambos riesgos en un mismo individuo, el intrínseco (muerte o reinfarto) y el extrínseco (hemorragias). Así, se podría argumentar que la utilidad de esos *scores* resulta limitada en muchos pacientes donde ambos *scores* calificarían los 2 riesgos de elevado. En base a nuestra experiencia, esto es así en aproximadamente un 70% de los pacientes con SCA, siendo el 30% restante pacientes que calificarían de forma distinta los dos *scores* mencionados. Ahora bien, esta observación, corroborado en un análisis interno del registro de SCA de nuestro complejo y que se compone de más de 4.000 pacientes, no limita en absoluto la utilidad de los *scores* GRACE y CRUSADE, sino todo lo contrario, enfatizaría todavía más la importancia del uso y la utilidad de ambos. Afortunadamente, en la actualidad disponemos de agentes terapéuticos de similar eficacia antitrombótica, con mayor perfil de seguridad, e incluso menor coste (235-244), además de poseer el conocimiento sobre que otras estrategias generales (245-248) que han mostrado eficacia en reducir el riesgo hemorrágico en pacientes cuyo manejo debería de agresivo debido a haber

presentado un SCA de elevado riesgo. De este modo, una vez identificados los riesgos, el intrínseco y extrínseco de un determinado paciente, el uso de esos agentes y las estrategias de demostrada eficacia en la reducción de los eventos de sangrado, permite obtener un balance neto más favorable. Por tanto, el primer paso, a menudo crítico y es donde podrían ser de ayuda los *scores* de riesgo, radica en la identificación del riesgo de un determinado enfermo, siendo el siguiente paso, en el proceso de la evaluación e integración del riesgo, la evaluación del beneficio terapéutico de las múltiples opciones terapéuticas disponibles. Esto es, adecuar las opciones terapéuticas al perfil de los riesgos, el riesgo de muerte o isquemia recurrente y el hemorrágico, de los pacientes.

CAPÍTULO III

**Direcciones futuras en la predicción de riesgo en enfermedades
Cardiovasculares**

CAPÍTULO III

Aunque un determinado *score* pueda discriminar de forma excelente los grupos de riesgo no necesariamente predice de forma correcta el riesgo individual (249). Por tanto, la pregunta es: *¿por qué tienen un valor tan limitado los modelos de predicción en un individuo concreto?*

La respuesta se resume en que los factores que pueden influir en el pronóstico de un paciente determinado suelen ser múltiples, en parte inherentes a las características del propio paciente, de la patología que presenta, el proceso asistencial, el grado de inflamación vascular o el estado protrombótico, que conforman lo que se ha denominado «el paciente vulnerable» entre otros. Sin embargo, los factores generalmente incluidos en los modelos de predicción suelen contemplar algunos de toda esa amalgama de factores. Por otro lado, el grado de comorbilidad, en especial el estado neurológico, son determinantes importantes del pronóstico. Un último factor que rara vez se toma en consideración es la experiencia del hospital que atiende al paciente; se ha demostrado en diferentes registros nacionales e internacionales que hay una gran variabilidad en el tratamiento y los resultados obtenidos entre diferentes hospitales. Por tanto, los futuros algoritmos pronóstico deberían tener en consideración algunos o todos esos factores con tal de proporcionar estimaciones que se ajuste, no tan sólo al grupo, sino a nivel individual.

Recientemente, la mejoría introducida en los métodos estadístico de habitual uso en la evaluación del rendimiento de un modelo predictivo (250) han permitido averiguar el valor pronóstico incremental de determinados biomarcadores como los neurohormonales e inflamatorios en la estratificación de riesgo de presentar eventos adversos en el seno de algunas enfermedades cardiovasculares (251-266).

Por otro lado, la integración del riesgo de muerte o reinfarto con el riesgo hemorrágico en pacientes con SCA, y del riesgo tromboembólico con el hemorrágico, también, en la FA no valvular, incrementaría la generalización del uso y aplicación de los sistemas de estratificación de riesgo en los pacientes afectos de estas patologías.

La falta de estudios randomizados que aleatoricen a los pacientes en función de los estratos de riesgo establecido por las escalas pronósticas de recomendado uso en las guías de práctica clínica, que actualmente podría estar actuando de barrera en la implementación y el generalización del uso de los algoritmos de riesgo, podría también convencer más y motivar a los clínicos a hacer mayor uso de las escalas de estimación de riesgo.

CAPÍTULO IV

**Validación en una cohorte contemporánea de pacientes con
síndrome coronario agudo del score GRACE predictor de mortalidad
a 6 meses del alta**

Rev Esp Cardiol. 2010;63:640-8.

CAPÍTULO IV

ARTÍCULO ORIGINAL

Validación en una cohorte contemporánea de pacientes con síndrome coronario agudo del score GRACE predictor de mortalidad a los 6 meses de seguimiento

Emad Abu-Assi, José M. García-Acuña, Carlos Peña-Gil y José R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Instituto de Investigaciones Sanitarias (IDIS). Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción y objetivos. El score GRACE permite estimar la probabilidad de muerte a los 6 meses del alta hospitalaria en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Nuestro objetivo fue validar este score en una cohorte contemporánea de pacientes ingresados en un hospital de España.

Métodos. Desde febrero de 2004 a febrero de 2009, se evaluó a 1.183 pacientes consecutivos con SCA. Se determinó el estado vital a los 6 meses del alta y se realizó un estudio de validación del mencionado score a partir de su capacidad de calibración (prueba de Hosmer-Lemeshow) y de discriminación (área bajo la curva receiver operating characteristic [ROC]).

Resultados. Ingresaron 459 (38,8%) pacientes por infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) y 724 (61,2%) por SCA sin elevación del ST (SCASEST); 846 (71,5%) fueron revascularizados por vía percutánea. La mediana del score GRACE fue de 121 [96-144] puntos. La mortalidad a 6 meses fue del 4,4%. El score GRACE mostró adecuada calibración y excelente discriminación en el conjunto de la población, en el IAMCEST y en el SCASEST (Hosmer-Lemeshow, $p > 0,2$; área bajo la curva ROC, 0,86 [0,807-0,916], 0,9 [0,829-0,975] y 0,86 [0,783-0,927], respectivamente).

Conclusiones. El score GRACE de predicción de mortalidad a los 6 meses del alta tras sufrir un SCA ha sido validado adecuadamente y puede utilizarse para estimar el riesgo de muerte a 6 meses en estos pacientes. En nuestra población tiene sentido incluir en los informes de atención por SCA el score GRACE.

Palabras clave: Score GRACE. Síndrome coronario agudo. Pronóstico.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 629-32

Correspondencia: Dr. E. Abu-Assi.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: eabuassi@yahoo.es

Recibido el 29 de septiembre de 2009.
Aceptado para su publicación el 23 de diciembre de 2009.

Validation of the GRACE Risk Score for Predicting Death Within 6 Months of Follow-Up in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Coronary Syndrome

Introduction and objectives. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score provides an estimate of the probability of death within 6 months of hospital discharge in patients with acute coronary syndrome (ACS). Our aim was to assess the validity of this risk score in a contemporary cohort of patients admitted to a Spanish hospital.

Methods. The study involved 1,183 consecutive patients with ACS evaluated between February 2004 and February 2009. Their vital status was determined 6 months after hospital discharge and the validity of the GRACE risk score was evaluated by assessing its calibration (Hosmer-Lemeshow test) and its discriminatory capacity (area under the receiver operating characteristic [ROC] curve).

Results. In total, 459 (38.8%) patients were admitted for ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and 724 (61.2%) for non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI). Percutaneous revascularization was performed in 846 (71.5%). The median GRACE risk score was 121 [interquartile range, 96-144]. Mortality 6 months after discharge was 4.4%. The calibration of the GRACE risk score was acceptable (Hosmer-Lemeshow, $P > .2$) and its discriminatory capacity was excellent: the area under the ROC curve was 0.86 (95% confidence interval [CI], 0.807-0.916) for all patients, 0.9 (95% CI, 0.829-0.975) for those with STEMI and 0.86 (95% CI, 0.783-0.927) for those with NSTEMI.

Conclusions. The GRACE risk score for predicting death within 6 months of hospital discharge was validated and can be used in patients with ACS. It would be wise to include the GRACE risk score in the medical records of these patients.

Key words: GRACE risk score. Acute coronary syndrome. Prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

AUC: área bajo la curva.
 GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST.
 ROC: *receiver operating characteristic*.
 SCA: síndrome coronario agudo.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

INTRODUCCIÓN

Se considera que la determinación del pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) es un instrumento necesario para estratificar su riesgo y valorar el posible impacto de las diferentes intervenciones terapéuticas. Recientemente, los investigadores del estudio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) desarrollaron un *score* que permite predecir la mortalidad a los 6

meses del alta tras sufrir un SCA¹. Dicho *score* es un modelo logístico predictor que, a partir de nueve variables pronósticas (fig. 1), proporciona la probabilidad de morir por cualquier causa durante los primeros 6 meses del alta. Se creó el mencionado modelo y se validó en más de 20.000 pacientes reclutados entre 1999 y 2003¹. La aplicación del *score* GRACE fue rápidamente recomendada por las guías de práctica clínica para la estratificación de riesgo en el SCA^{2,3}. No obstante, debido a la variabilidad geográfica en las características de los pacientes y en los patrones asistenciales de los distintos sistemas sanitarios^{4,5}, antes de utilizar y aplicar un modelo probabilístico fuera del ambiente donde fue creado, son necesarias validaciones más contextualizadas para asegurarse de que no proporciona probabilidades erróneas^{6,7}.

El objetivo de nuestro estudio es validar el *score* GRACE predictor de mortalidad a 6 meses tras sufrir un SCA a partir de sus capacidades de calibración y de discriminación, para así poder asegurar que el modelo predice bien la mortalidad en un contexto como el de una cohorte contemporánea de

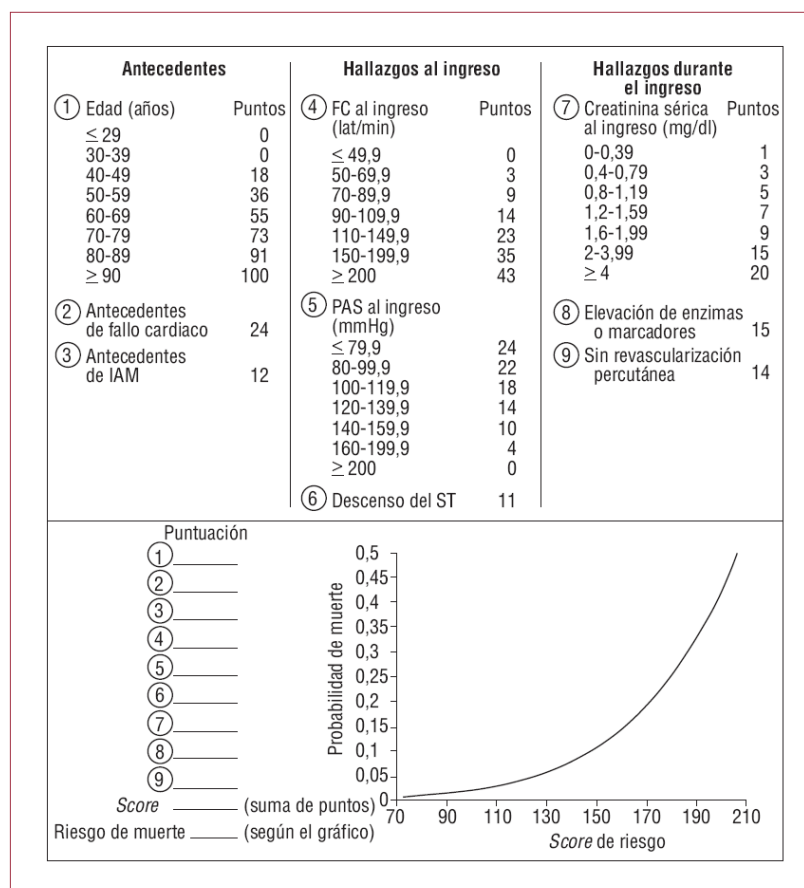


Fig. 1. *Score* de riesgo y nomograma del estudio GRACE para la predicción de mortalidad por cualquier causa a los 6 meses del alta (adaptado de Eagle et al¹). FC: frecuencia cardiaca; IAM: infarto de miocardio; PAS: presión arterial sistólica.

pacientes con SCA ingresados en un hospital de España y sometidos mayormente a estrategia de revascularización percutánea.

MÉTODOS

Pacientes

Se trata de un estudio de validación en el que se recogieron variables demográficas, clínicas y angiográficas y relativas al manejo y las complicaciones intrahospitalarias, desde febrero de 2004 a febrero de 2009, de forma prospectiva en la base de datos de la unidad de hospitalización de nuestro servicio. La información fue recogida por los cardiólogos a cargo de dicha unidad. Los pacientes fueron tratados a criterio de sus médicos responsables y el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro. Constituyeron la población de estudio todos los pacientes consecutivos que ingresaron por SCA entre febrero de 2004 y febrero de 2009. La cohorte inicial fue de 1.361 pacientes; 86 fallecieron durante el ingreso. Se disponía de datos sobre el total de las variables pronósticas integradas en el *score* GRACE de 1.262 (99%) pacientes sobrevivientes al episodio índice. Se pudo determinar el estado vital de todos menos 79 (6,3%) pacientes. Para el estudio de validación, se excluyó a los pacientes sin datos válidos sobre el *score* GRACE y sobre el estado vital a los 6 meses del alta. Así, la cohorte final del estudio fue de 1.183 pacientes.

Variables y definiciones

El *score* GRACE permite estimar tanto la mortalidad como el combinado de muerte o reinfarcto durante la fase hospitalaria como a los 6 meses del alta. La modalidad del *score* GRACE objetivo de validación en el presente trabajo es la que permite estimar el riesgo de muerte a los 6 meses del alta tras sufrir un SCA.

Los SCA se clasificaron en infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del ST (IAMCEST) y SCA sin elevación del ST (SCASEST) (angina inestable e IAM sin elevación del ST [IAMSEST]). Se definió IAMCEST en presencia de síntomas compatibles, elevación persistente (> 20 min) del segmento ST ≥ 1 mm en al menos dos derivaciones contiguas o en presencia de bloqueo de rama izquierda presumiblemente de nueva aparición y elevación de troponina I cardíaca (cTnI) $\geq 0,2$ ng/dl (punto de corte, $\geq 0,2$ ng/dl para el diagnóstico de IAM; reactivos Flex®, sistema Dimension®, Siemens Inc., Estados Unidos). Se definió IAMSEST en presencia de síntomas compatibles, cTnI $\geq 0,2$ ng/dl y/o cambios dinámicos del segmento ST (descenso del

ST ≥ 1 mm o elevación no persistente en al menos dos derivaciones contiguas). La angina inestable se definió en presencia de dolor torácico que lo indicara, con o sin alteraciones de repolarización en el electrocardiograma basal. La concentración sérica de cTnI tenía que ser < 0,2 ng/dl tras las primeras 24 h de la aparición de síntomas.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar o con la mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes. Se utilizó el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher, según procediese, para comparar las variables cualitativas y el test de la t de Student para la comparación de las variables cuantitativas.

Cálculo del *score* GRACE

El *score* GRACE se calculó en cada paciente mediante la asignación de la puntuación correspondiente a cada una de las nueve variables pronósticas que lo componen: edad, antecedente de insuficiencia cardíaca, antecedente de IAM, frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica al ingreso, depresión del segmento ST, creatinina sérica al ingreso, elevación de enzimas o marcadores de necrosis miocárdica y ausencia de revascularización coronaria percutánea durante el ingreso (fig. 1). Se establecieron tres categorías de riesgo utilizando los puntos de corte establecidos en el estudio GRACE⁸. Así, en la categoría de riesgo bajo, el *score* GRACE fue de 27-99 puntos para IAMCEST y de 1-88 para el SCASEST; en la categoría de riesgo intermedio, 100-127 para IAMCEST y 89-118 para el SCASEST, y en la categoría de riesgo alto, 128-263 para el IAMCEST y 119-263 para el SCASEST.

Calibración

La calibración del modelo se ha evaluado mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow^{9,10}. Esta prueba se utiliza mayormente para validar un modelo que se acaba de crear, pero resulta igualmente útil para validar con una base de datos externa un modelo logístico ya existente, como es el caso que nos ocupa. La prueba de Hosmer-Lemeshow estima un estadístico C a partir de la diferencia entre valores de mortalidad observados en la realidad y los esperados por el modelo en distintos grupos de riesgo. Cuanto menor sea el valor del estadístico, mejor calibra el modelo. Un valor de $p > 0,05$ indica que el modelo ajusta bien los datos y, por lo tanto, predice bien la probabilidad de morir de los pacientes. Se evaluó la calibra-

ción del *score* GRACE en el conjunto de la población y por subgrupos según el tipo de SCA (IAMCEST y SCASEST). Posteriormente se probó la calibración del *score* en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto en los tres grupos anteriores (total de la muestra, IAMCEST y SCASEST).

Discriminación

La discriminación del *score* GRACE se determinó a partir de su capacidad para distinguir a los pacientes que morirán durante los 6 meses tras el alta de los que sobrevivirán. La capacidad de discriminación se ha analizado mediante el cálculo del valor del área bajo la curva *receiver operating characteristic* (AUC-ROC). Un modelo con AUC-ROC entre 0,8 y 0,9 se considera que tiene buena capacidad de discriminación¹¹. El valor del AUC-ROC se ha calculado en el conjunto de la población, en los pacientes con IAMCEST y en aquellos con SCASEST. Debido a que en nuestro estudio la proporción de procedimientos de revascularización coronaria percutánea realizados durante el ingreso fue mucho mayor que la de la cohorte original del registro GRACE, también probamos la validez del modelo en los grupos con y sin revascularización coronaria percutánea durante el ingreso.

Seguimiento

El seguimiento clínico para averiguar el estado vital a los 6 meses del alta se realizó de forma retrospectiva en el periodo comprendido entre junio y agosto de 2009 y se llevó a cabo mediante la revisión de la historia clínica y las bases de datos de nuestro centro. Se disponía de información sobre el estado vital de todos menos 79 (6,3%) pacientes. El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el paquete estadístico SPSS® v.15.0 y MedCalc® v.9.2.0.

RESULTADOS

Características basales

En total, se evaluó a 1.183 pacientes; 459 (38,8%) presentaron IAMCEST y 724 (61,2%), SCASEST

(166 [22,9%], angina inestable); 580 (49%) pertenecían a la categoría de riesgo alto (tabla 1). La frecuencia de aparición de las variables del *score* GRACE en nuestra cohorte y en la cohorte de derivación se resume en las tablas 2 y 3. Las proporciones de varones, diabetes mellitus y elevación de marcadores de necrosis miocárdica fueron significativamente mayores en nuestra serie que las de fumadores o ex fumadores, IAM previo e insuficiencia cardíaca previa, que fueron significativamente mayores en la cohorte de derivación del *score* GRACE. Las medias de presión arterial sistólica y creatinina sérica al ingreso fueron ligera pero significativamente menores en nuestra cohorte.

Manejo, complicaciones intrahospitalarias y tratamiento al alta

Durante la hospitalización, la proporción de revascularizaciones coronarias por vía percutánea fue mayor en nuestra serie (el 71,5 frente al 26,6%; $p < 0,001$), así como la de la prescripción de tienopiridinas, heparinas y estatinas ($p < 0,001$). En cambio, las tasas de trombolisis, prescripción de ácido acetilsalicílico, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), bloqueadores beta (BB), antagonistas del calcio, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa) y diuréticos fueron mayores en el registro GRACE ($p < 0,001$) (tabla 3). En nuestra cohorte se observó mayor tasa de complicaciones intrahospitalarias salvo para el *shock* cardiogénico cuya incidencia fue ligeramente mayor en el estudio GRACE (el 0,6 frente al 1,3%; $p = 0,05$).

Al alta, los pacientes de nuestra serie recibieron más frecuentemente tratamiento con tienopiridinas, IECA o ARA-II y estatinas ($p < 0,001$) (tabla 3).

Mortalidad

A los 6 meses del alta, 52 (4,4%) pacientes fallecieron (17 [3,7%] en el grupo de IAMCEST y 35 [4,8%] en el de SCASEST; $p = 0,4$). La figura 2 muestra la distribución de la mortalidad por cualquier causa a los 6 meses del alta, estratificada por categorías de riesgo bajo, intermedio y alto. Se ob-

TABLA 1. Categorías del riesgo establecidas a partir del *score* GRACE en el total de la población, en el IAMCEST y en el SCASEST

Categoría de riesgo	Total (n = 1.183)	IAMCEST (n = 459)	SCASEST (n = 724)
Bajo, n (%)	269 (22,7)	176 (38,3)	93 (12,8)
Intermedio, n (%)	334 (28,2)	141 (30,7)	193 (26,7)
Alto, n (%)	580 (49)	142 (30,9)	438 (60,5)

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

TABLA 2. Características basales de nuestra población comparada con la cohorte de derivación del score GRACE

	Pacientes (n = 1.183)	Registro GRACE* (n = 15.007)	p
Edad (años)	65 ± 13	65 ± 13	1
Varones	911 (77)	(66,8)	< 0,001
Fumador o ex fumador	635 (53,6)	(57,8)	0,005
Diabetes	332 (28,2)	(23,5)	< 0,001
Hipertensión	682 (57,8)	(58,2)	0,87
Hiperlipemia	542 (46)	(45,6)	0,8
CRC previa	128 (10,8)	(13,4)	0,01
ICP previo	170 (14,4)	(15,3)	0,4
IAM previo	319 (27)	(32)	< 0,001
Insuficiencia cardiaca previa	81 (6,8)	(10,1)	< 0,001
FC al ingreso (lat/min)	79 ± 42	79 ± 20	1
PAS (mmHg)	134 ± 30	143 ± 29	< 0,001
Killip al ingreso			
I	968 (81,8)	(84,2)	0,06
II	118 (10)	(12,7)	0,47
III	67 (5,7)	(2,7)	0,4
IV	11 (0,9)	(0,4)	0,03
Descenso del ST	348 (29,4)	(32,1)	0,33
Elevación de enzimas/marcadores al ingreso ^b	806 (68,1)	(33,6)	< 0,001
Creatinina al ingreso	1,15 ± 0,8	1,2 ± 0,8	0,04
Score GRACE (puntos)			
Total	121 [96-144]	— ^c	—
IAMCEST	111 [87-132]		
SCASEST	127 [102-151]		

CRC: cirugía de revascularización coronaria; FC: frecuencia cardiaca; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: IAM con elevación del ST; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; PAS: presión arterial sistólica; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

*Datos de la cohorte de derivación del score de riesgo GRACE.

^bSe refiere a la elevación inicial de enzimas o marcadores de necrosis miocárdica en el estudio GRACE y a las elevaciones de troponina I cardiaca detectadas en las primeras 24 h del inicio de síntomas en nuestro estudio.

^cDatos no publicados por los investigadores del registro GRACE.

Los datos expresan n (%), media ± su desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

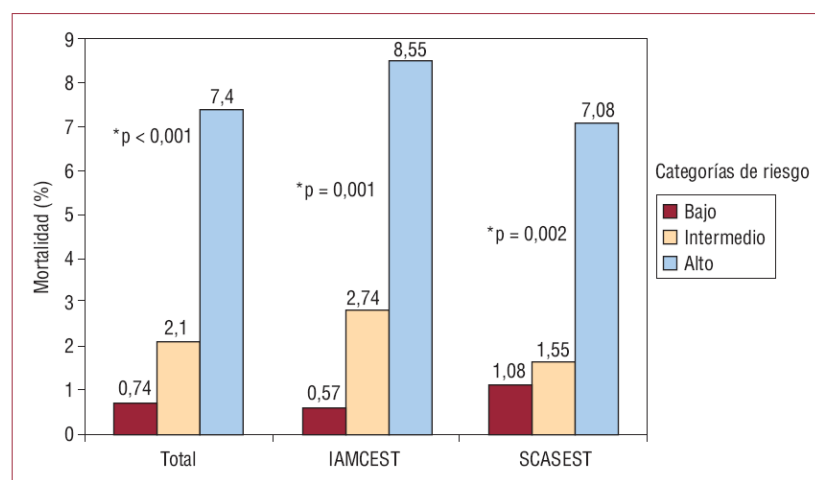


Fig. 2. Mortalidad a los 6 meses en las tres categorías de riesgo en el total de la población, en el IAMCEST y en el SCASEST.

*Comparación de las tres categorías en cada grupo. La comparación entre las categorías de riesgo intermedio y riesgo bajo fue $p = 0,009$ en toda la muestra, $p = 0,02$ en el IAMCEST y $p = 0,6$ en el SCASEST.

serva que la tasa de mortalidad se incrementaba de forma significativa a medida que aumentaba la categoría de riesgo. Las diferencias observadas fueron significativas al comparar las tres categorías en

cada grupo (total de la población, IAMCEST y SCASEST) y comparando las de riesgo intermedio frente a bajo en el conjunto de la muestra y en el IAMCEST. En cambio, no hubo diferencias signifi-

TABLA 3. Evolución, manejo intrahospitalario y tratamiento al alta en nuestra población, comparada con la cohorte de derivación del score GRACE

	Pacientes (n = 1.183)	Registro GRACE* (n = 15.007)	p
Estancia hospitalaria (días)	7 [5-12]	6 [3-10]	
Tratamiento intrahospitalario			
ICP durante el ingreso	846 (71,5)	(26,6)	< 0,001
CRC durante el ingreso	84 (7,1)	(5)	0,002
Trombolisis	32 (2,7)	(16,5)	< 0,001
AAS	1.060 (89,6)	(93,6)	< 0,001
Tienopiridinas	853 (72,1)	(31,8)	< 0,001
IECA o ARA-II	475 (42,7)	(56,4)	< 0,001
Bloqueadores beta	628 (53,1)	(80,6)	< 0,001
Antagonistas de los canales del calcio	161 (13,6)	(28,6)	< 0,001
Heparina sódica	870 (73,5)	(53,1)	< 0,001
HBPM	690 (58,3)	(50)	< 0,001
Anti-GPIIb/IIIa	134 (11,3)	(18)	< 0,001
Estatinas	776 (65,6)	(49,3)	< 0,001
Diuréticos	220 (18,6)	(32,4)	< 0,001
Complicaciones intrahospitalarias			
<i>Shock</i> cardiogénico	7 (0,6)	(1,3)	0,05
Fibrilación auricular	130 (11)	(7,5)	< 0,001
Parada cardíaca	29 (2,5)	(1,5)	0,01
TVS/FV	73 (6,2)	(2,1)	< 0,001
BAV	26 (2,2)	(1,8)	0,38
Hemorragia mayor	58 (4,9)	(2,2)	< 0,001
Insuficiencia renal	80 (6,8)	(2,5)	< 0,001
ACV	12 (1)	(0,5)	0,04
Tratamiento al alta			
AAS	1.029 (87)	(87,7)	0,51
Tienopiridinas	893 (75,5)	(29)	< 0,001
IECA o ARA-II	731 (62,5)	(51,6)	< 0,001
Bloqueadores beta	830 (70,2)	(70,2)	0,97
Antagonistas de los canales del calcio	226 (19,1)	(23,7)	< 0,001
Digoxina	23 (1,9)	(6,3)	< 0,001
Diuréticos	270 (22,8)	(22,9)	0,97
Estatinas	988 (83,5)	(50,5)	< 0,001
Anticoagulantes orales	83 (7)	(6,7)	0,7

AAS: ácido acetilsalicílico; ACV: accidente cerebrovascular; Anti-GPIIb/IIIa: antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BAV: bloqueo auriculoventricular (BAV de segundo y tercer grado); CRC: cirugía de revascularización coronaria; FV: fibrilación ventricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; TVS: taquicardia ventricular sostenida.

*Datos de la cohorte de derivación del score GRACE.

Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

cativas en la tasa de mortalidad entre las categorías de riesgo intermedio y bajo en el SCASEST (fig. 2).

Calibración y discriminación

La calibración del modelo fue excelente en el conjunto de la población, en el IAMCEST y en el SCASEST (tabla 4). El análisis específico por grupos con y sin revascularización coronaria percutánea durante el ingreso no alteró la capacidad predictora ni la calibración del modelo. La mortalidad predicha por el modelo se aproximó a los valores reales en las tres categorías de riesgo, mucho más ajustadamente en las categorías de riesgo alto (tabla 5). El modelo validado mostró adecuada capacidad de discriminación con AUC-ROC de 0,86 (intervalo

de confianza [IC] del 95%, 0,807-0,916; $p < 0,001$) (fig. 3). La capacidad discriminativa del modelo también fue buena tanto en el IAMCEST como en el SCASEST (tabla 4).

DISCUSIÓN

Las guías de práctica clínica enfatizan la importancia de la estratificación del riesgo de los pacientes con SCA^{2,3,12}. Este hecho es de especial importancia en los pacientes en alto riesgo que se benefician más de un manejo agresivo, que paradójicamente a menudo no reciben¹³⁻¹⁶. Recientemente las guías de práctica clínica^{2,3} han recomendado la aplicación del score GRACE¹. Sin embargo, la aplicación adecuada de un determinado score requiere

TABLA 4. Mortalidad observada y esperada por el modelo GRACE y su capacidad discriminativa en el total de la muestra, por tipo de síndrome coronario agudo y por grupos con y sin revascularización percutánea durante el ingreso

	Pacientes, n	Observada, %	Esperada, %	Hosmer-Lemeshow, p	AUC-ROC (IC del 95%)
Total	1.183	4,4	4,2	0,76	0,861 (0,807-0,916)
IAMCEST	459	3,7	3,57	0,21	0,902 (0,829-0,975)
SCASEST	724	4,8	4,56	0,31	0,855 (0,783-0,927)
Revascularización coronaria percutánea					
Sí	846	3,4	3,29	0,12	0,835 (0,748-0,922)
No	337	6,8	6,3	0,84	0,906 (0,863-0,948)

AUC-ROC: área bajo la curva ROC; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; IC: intervalo de confianza; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

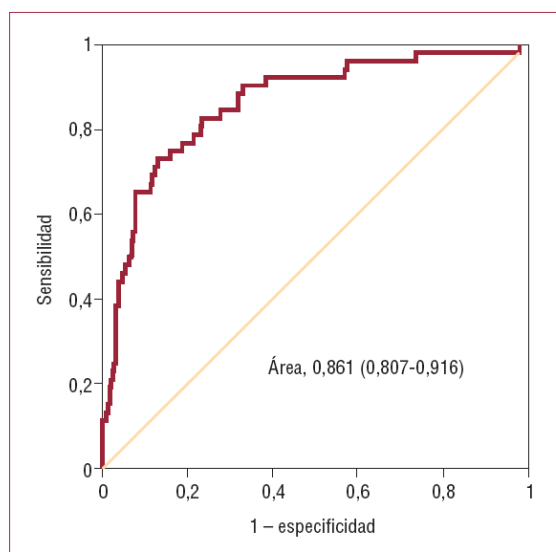


Fig. 3. Curva ROC para el modelo en el conjunto de la población del estudio.

validaciones más contextualizadas para asegurarse de que no proporciona probabilidades erróneas.

El hallazgo principal del presente trabajo es la validación del *score* GRACE por primera vez en un centro en España. El valor obtenido del estadístico C de Hosmer-Lemeshow fue $> 0,1$ en todos los análisis realizados, lo que permite afirmar que, en nuestra cohorte, el modelo calibra bien la probabilidad de morir a los 6 meses del alta tras sufrir un SCA. El poder discriminativo del modelo se probó mediante el AUC-ROC, que fue $> 0,8$ en todas las exploraciones realizadas. Con estos datos es posible concluir que el *score* GRACE ha quedado validado y que se trata de una herramienta clínica útil y fiable. La predicción de la probabilidad de morir a los 6 meses del alta que se ha obtenido es válida y ajustada al riesgo real que presentaron los pacientes de nuestra serie, tanto en el conjunto de la población como en el IAMCEST y el SCASEST. Aunque al estratificar a la población por categorías de

riesgo se observó que el modelo ajusta mejor el riesgo de muerte en las categorías de riesgo alto, la tendencia a sobrestimar o subestimar el riesgo en las otras categorías fue muy ligera ($< 0,7\%$) (tabla 5).

La mortalidad total a 6 meses en nuestro estudio (4,4%) coincide con la observada en el registro GRACE (4,8%)¹. La mortalidad observada entre los que se presentaron con IAMCEST y los que sufrieron SCASEST (el 3,7 frente al 4,8%; $p = 0,4$) fue similar a la hallada en el mismo registro (el 4,8% en ambos grupos)¹⁷. La observación de mayor mortalidad a medida que aumentaba el *score* GRACE fue constante en el total de la población, en el IAMCEST y en el SCASEST. Esto es, el *score* calculado en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto se asoció con diferencias significativas en la mortalidad entre las tres categorías de riesgo en los tres grupos. Estos hallazgos concuerdan con los observados en otros estudios donde la mortalidad se incrementaba a medida que aumentaba el *score* GRACE¹⁸⁻²¹. Aunque la comparación de la mortalidad entre las tres categorías de riesgo mostró diferencias significativas en el total de la muestra, en el IAMCEST y en el SCASEST (fig. 2), cuando comparamos la mortalidad entre las categorías de riesgo intermedio y bajo en el SCASEST no se detectaron diferencias significativas. En el análisis de resultados de un subestudio del registro MASCARA²², no se encontraron diferencias entre las categorías de riesgo intermedio y bajo en el SCASEST, por lo que se agruparon ambas en una única categoría para después compararla con la categoría de riesgo alto. Esto también concuerda con nuestro estudio, donde no hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 6 meses entre las categorías de riesgo bajo e intermedio en el SCASEST (el 1,08 y el 1,55%, respectivamente; $p = 0,6$).

La mediana del *score* GRACE en el total de la muestra y en el SCASEST fue similar a la calculada por Ferreira-González et al²² y Elbarouni et al²³. En cambio, en nuestro estudio la mediana del *score* en el IAMCEST fue menor que la hallada por Elbarouni et al²³, lo que en parte puede explicarse por la

TABLA 5. Mortalidad observada y predicha por el modelo GRACE para la mortalidad a 6 meses estratificada por categorías de riesgo en el total de la muestra y por tipo de síndrome coronario agudo

Categoría de riesgo	Total		IAMCEST		SCASEST	
	Observada, %	Esperada, %	Observada, %	Esperada, %	Observada, %	Esperada, %
Bajo	0,74	0,89	0,57	0,7	1,08	1,2
Intermedio	2,1	1,7	2,74	2,1	1,55	1,1
Alto	7,4	7,2	8,55	8,6	7,08	6,8

Hosmer-Lemeshow, $p = 0,76$ en el total de la población; $p = 0,7$ en el IAMCEST; $p = 0,42$ en el SCASEST. El número y la proporción de pacientes en cada una de las tres categorías de riesgo se ilustra en la tabla 1.

diferente distribución de algunas variables pronósticas que integran el modelo en nuestro estudio. El poder de discriminación y la calibración del modelo en nuestra serie fueron excelentes y concuerdan con otro trabajo realizado en un país de nuestro entorno²¹. Es más, en nuestra serie ofrecemos una evaluación más «contemporánea» de la validez del modelo GRACE predictor de mortalidad a los 6 meses de seguimiento. Otra peculiaridad de nuestro trabajo es que el estudio de validación se llevó a cabo en una cohorte independiente del registro GRACE, lo cual lo convierte en un estudio de validación externa propiamente dicho, a diferencia del realizado por Elbarouni et al²³, en el que parte de la cohorte del estudio de validación había contribuido al desarrollo del *score* GRACE.

La elevada proporción de revascularización coronaria percutánea encontrada en nuestra cohorte (71,5%) probablemente refleje la generalización del manejo agresivo del SCA en los últimos años. Además, nuestro estudio se llevó a cabo en un centro con disponibilidad local de cardiología intervencionista, a diferencia del estudio GRACE, que fue multicéntrico y la disponibilidad de este recurso no era uniforme⁴. Dada la marcada diferencia con la tasa de revascularización percutánea del estudio GRACE (26,6%), realizamos un análisis específico por grupos con y sin revascularización coronaria percutánea durante el ingreso. Los resultados del análisis previo no alteraron la capacidad predictora ni la calibración del modelo (tabla 4).

Se realizaron otras validaciones del *score* GRACE en Portugal²¹, Canadá^{18-20,23,24} y, más recientemente, en Reino Unido²⁵. En Portugal, en un estudio monocéntrico de 460 pacientes con IAM reclutados entre 1999 y 2001, De Araújo Gonçalves et al²¹ validaron el *score* GRACE para la predicción de riesgo de muerte o IAM a 30 días y a 1 año de seguimiento. Los índices de validación hallada en ese estudio fueron adecuados (Hosmer-Lemeshow, $p > 0,1$ y AUC-ROC de 0,67 y 0,72 para la estimación de riesgo de muerte o IAM a 30 días y a 1 año de seguimiento, respectivamente). En Reino Unido, en un estudio multicéntrico, Gale et al²⁵ observaron que el *score* GRACE para la mortalidad a los

6 meses del alta ofrece una capacidad discriminativa excelente (AUC-ROC, 0,8). La calibración de esta modalidad del *score* GRACE no se probó en ese estudio. Por último, en Canadá se evaluó la validez del *score* GRACE en cinco estudios multicéntricos^{18-20,23,24}. En dos de ellos se evaluó la validez del *score* GRACE de predicción de mortalidad a 6 meses. En ambos la discriminación del modelo fue excelente (AUC-ROC, 0,8). No obstante, mientras la calibración fue buena en uno de ellos (Hosmer-Lemeshow, $p > 0,3$)¹⁹, ésta no fue óptima en el otro estudio¹⁸, donde se observó tendencia del modelo a subestimar ligeramente el riesgo de muerte en los pacientes con IAM sin elevación del ST (Hosmer-Lemeshow, $p = 0,06$).

Limitaciones

El *score* GRACE permite estimar tanto el riesgo de muerte como el combinado de muerte o reinfarto durante la fase hospitalaria y a los 6 meses del alta²⁶. Una limitación de nuestro estudio es lo incompleta que resulta la validación de la escala pronóstica GRACE en todas sus modalidades. Otra limitación de nuestro trabajo es que se trata de un estudio realizado en un único centro, por lo que la aplicabilidad de nuestros resultados debe tomarse con cautela en otros centros con poblaciones y patrones asistenciales diferentes. Una de las limitaciones de cualquier *score* de riesgo es que éste, pese a discriminar bien los grupos de riesgo, no necesariamente predice correctamente el riesgo individual.

CONCLUSIONES

En nuestra población, el *score* GRACE predictor de mortalidad a los 6 meses del alta hospitalaria ha sido validado adecuadamente y puede utilizarse para la estimación de riesgo de muerte a los 6 meses en los pacientes con SCA. En nuestra población, tiene sentido incluir en los informes de atención por SCA el *score* de riesgo GRACE. Son necesarios más estudios, preferiblemente multicéntricos, para confirmar nuestros hallazgos y validar el conjunto de las modalidades del *score* GRACE.

BIBLIOGRAFÍA

- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. GRACE Investigators. *JAMA*. 2004;291:2727-33.
- Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1070.e1-e80.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction. *Am Coll Cardiol*. 2007;50:e1-e157.
- Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of acute coronary events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23:1177-89.
- Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1414-24.
- 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.
- Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006;92:1752-9.
- GRACE ACS Risk Score. Disponible en: http://www.outcomes-umassmed.org/grace/grace_risk_table.cfm
- 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.
- Lemeshow S, Klar J, Teres D. Outcome prediction for individual intensive care patients: useful, misused, or abused? *Intensive Care Med*. 1995;21:770-6.
- López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández, S. Curvas ROC. *Aten Primaria*. 1998;5:229-35.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:e1-e47.
- Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292:2096-104.
- Yan RT, Yan AT, Tan M, McGuire DK, Leiter L, Fitchett DH, et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry Investigators. Underuse of evidence-based treatment partly explains the worse clinical outcome in diabetic patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2006;152:676-83.
- Tricoci P, Peterson E.D, Mulgund J, Newby LK, Saucedo JF, Kleiman NS, et al. Temporal trends in the use of early cardiac catheterization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (results from CRUSADE). *Am J Cardiol*. 2006;98:1172-6.
- Yan AT, Yan RT, Huynh T, Casanova A, Raimondo FE, Fitchett DH, et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry 2 Investigators. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry. *Arch Intern Med*. 2007;169:372-8.
- Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2004;93:288-93.
- Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu JV. Validity of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) acute coronary syndrome prediction model for six month post-discharge death in an independent data set. *Heart*. 2006;92:905-9.
- Alter DA, Venkatesh V, Chong A. Evaluating the performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk-adjustment index across socioeconomic strata among patients discharged from the hospital after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151:323-31.
- Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007;28:1072-8.
- De Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865-72.
- Ferreira-González I, Permyer-Miralda G, Heras M, Cunat J, Civeira E, Arós F, et al. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: An assessment by propensity score for the MASCARA study group. *Am Heart J*. 2008;156:946-53.
- Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Deyoung JP, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE(2)) Investigators. *Am Heart J*. 2009;158:392-9.
- Yan AT, Jong P, Yan RT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, et al. Canadian Acute Coronary Syndromes registry investigators. Clinical trial —derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2004;148:1020-7.
- Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2009;95:221-7.
- GRACE ACS Risk Score. Disponible en: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace>

Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos

Keith A.A. Fox y Jeremy P. Langrish

Centro de Ciencia Cardiovascular. Universidad de Edimburgo. Edimburgo. Reino Unido.

El artículo de Abu-Assi et al¹ publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA aborda varias cuestiones importantes:

– ¿Qué relevancia tiene un *score* de riesgo determinado internacionalmente para una población española actual de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)?

– ¿Es aplicable el *score* de riesgo a pesar de las tasas de intervención más altas que las del conjunto de datos utilizados para establecerlo?

– ¿Es aplicable el *score* de riesgo Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) a las cohortes de infarto de miocardio (IM) con elevación del ST y de SCA sin elevación del ST?

Para abordar estas cuestiones, los autores obtuvieron prospectivamente información sobre pacientes consecutivos ingresados en su centro con un diagnóstico de SCA entre febrero de 2004 y febrero de 2009. En su artículo presentan los datos de 1.183 pacientes con IM con elevación del ST confirmado, IM sin elevación del ST o «angina inestable» (definida como un dolor torácico característico con o sin cambios electrocardiográficos de isquemia y sin elevación de la concentración plasmática de troponina) de los que se disponía de datos suficientes para completar el *score* de riesgo GRACE y de los que se conocía el estado vital a los 6 meses. Se dispuso de datos del 99% de la población para todas las variables pronósticas del *score* de riesgo

GRACE y los autores pudieron determinar el estado vital de todos los pacientes excepto de 79 (6,3%).

Los resultados clave fueron que el *score* de riesgo GRACE predecía de forma exacta la evolución de esta población de pacientes españoles actuales con SCA, a pesar de las diferencias existentes en los patrones de práctica clínica respecto a la cohorte del GRACE². En su estudio, los pacientes tenían una probabilidad tres veces mayor de ser tratados con una estrategia invasiva inmediata (el 72 frente al 27%) en su ingreso inicial, lo cual reflejaba tal vez la práctica clínica más reciente en Europa y Norteamérica, y aproximadamente el doble de probabilidad de presentar un aumento significativo de la troponina que la de la cohorte del GRACE. Al mismo tiempo, el uso de trombolíticos se redujo en 2,5 veces y fue compensado por un aumento de 3 veces en el uso de angiografía invasiva y revascularización coronaria. Además, el uso de tratamiento con estatinas y antiagregante plaquetario potente (clopidogrel) fue aproximadamente el doble. Junto con el aumento del uso de tratamientos invasivos y del tratamiento antiagregante plaquetario, el riesgo de complicaciones en esta cohorte fue alrededor de 2-3 veces mayor en la cohorte española que en la población del GRACE, que se debía predominantemente a la incidencia de insuficiencia renal y hemorragias mayores. A pesar de estas diferencias, Abu-Assi et al ponen de manifiesto que la capacidad de discriminación del *score* GRACE fue excelente, con un área bajo la curva ROC de 0,86 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,81-0,92 para el conjunto de todos los pacientes) y de 0,9 (IC del 95%, 0,83-0,98 para los pacientes con IM con elevación del ST) y 0,86 (IC del 95%, 0,78-0,93 para los pacientes con IM sin elevación del ST)¹. Así pues, los autores presentan por primera vez una validación del *score* de riesgo GRACE en una población española de pacientes hospitalizados con SCA.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 640-8

Ambos autores han contribuido por igual a este manuscrito.

Declaración de conflicto de intereses:

El Dr. Langrish disfruta de una beca de estudios de posgrado clínicos de la British Heart Foundation. El proyecto GRACE está financiado por una subvención no condicionada de Sanofi-Aventis (París, Francia). El Dr. Fox ocupa la Cátedra de Cardiología Duke of Edinburgh British Heart Foundation en la Universidad de Edimburgo, Reino Unido.

Correspondencia: Prof. K.A.A. Fox.
Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh,
Chancellor's Building, 49 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4SB,
Reino Unido.
Correo electrónico: K.A.A.Fox@ed.ac.uk

Full English text available from: www.revespcardiol.org

¿Qué trascendencia clínica tienen estos resultados?

En el trasfondo de esta pregunta subyacen las de por qué necesitamos una *score* de riesgo y si no son obvias las características de riesgo en la evaluación clínica habitual. En el contexto clínico se aplica con

frecuencia una estimación del riesgo, pero la evidencia existente indica que, sin un sistema de puntuación, los médicos no realizan estimaciones del riesgo exactas. En un reciente estudio se ha comparado la evaluación realizada por los médicos del riesgo individual de 1.956 pacientes incluidos en el Canadian ACS2 Registry entre 2002 y 2003 con el empleo de sistemas de puntuación del riesgo establecidos y validados, y se han observado tan sólo correlaciones positivas débiles³. Los autores identificaron en especial la percepción errónea de que en los pacientes jóvenes se percibe un riesgo superior al de los ancianos, mientras que los datos del registro ponen claramente de manifiesto que lo que sucede en realidad es lo contrario. De hecho, los investigadores del GRACE determinaron la tasa de intervenciones coronarias percutáneas tras el ingreso con un SCA en la cohorte del GRACE, utilizando una estratificación en los tres terciles del riesgo cardiovascular determinados mediante el *score* de riesgo GRACE. Los resultados pusieron de manifiesto una clara paradoja terapéutica, puesto que los pacientes con riesgo más bajo tenían una probabilidad un 50% superior de ser tratados con una intervención que los del grupo de máximo riesgo; es posible que esto refleje una estrategia de prevención del riesgo o una mala evaluación del riesgo individual por parte de los médicos⁴. Otros investigadores han mostrado paradojas similares en el uso de tratamientos farmacológicos basados en la evidencia, como las estatinas⁵. Estas observaciones se han reflejado en guías terapéuticas como las de la European Society of Cardiology⁶ y las ACC/AHA SCAI, que recomiendan claramente que se realice una estratificación del riesgo de los pacientes con SCA.

¿Por qué es tan importante la estratificación del riesgo?

En primer lugar, hay una evidencia sólida, basada en ensayos aleatorizados, que muestra que las estrategias de tratamiento específicas, incluido el tratamiento intervencionista y las terapias antiagregantes plaquetarias y antitrombóticas más potentes, son especialmente eficaces en los pacientes con mayor riesgo. En cambio, las guías de ACC/AHA asignan una recomendación de clase III (algo que no debe hacerse) al tratamiento intervencionista en los pacientes con SCA sin elevación del ST estabilizados y con bajo riesgo⁷. Así pues, para orientar estas estrategias de tratamiento, se hace necesaria una evaluación individualizada del riesgo cardiovascular. Esto es clave para garantizar que los pacientes en los que es más probable obtener el mayor efecto beneficioso con la intervención reciban la asistencia apropiada, y que los que es improbable

que obtengan un efecto beneficioso no reciban tratamientos innecesarios que pueden ser peligrosos. Este enfoque resulta atractivo tanto para individualizar el tratamiento de cada paciente concreto como desde un punto de vista de simple economía de la salud.

¿Qué es el *score* de riesgo GRACE y cómo se ha obtenido?

El *score* de riesgo GRACE fue desarrollado en una cohorte de 21.688 pacientes incluidos en el registro multinacional observacional GRACE², en el que participan actualmente 123 hospitales de 14 países de Europa, Norteamérica, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda. El registro GRACE se diseñó para que reflejara una población de pacientes con SCA no sesgada, independientemente de su localización hospitalaria final y de si el hospital en el que ingresaban tenía acceso o no a servicios especializados de intervención cardiaca. Los predictores del resultado se establecieron en función de las características clínicas y los biomarcadores en el momento de la presentación inicial. Se identificaron nueve factores que predecían de manera independiente la mortalidad o el conjunto de mortalidad e infartos de miocardio (edad, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica, presión arterial sistólica, clase de Killip, concentración sérica de creatinina, enzimas cardiacas elevadas, parada cardiaca al ingreso y desviación del segmento ST en el electrocardiograma) y se incorporaron a un modelo continuo de riesgo cardiovascular (fig. 1)⁸. Estos nueve factores explicaban más del 90% del poder predictivo del modelo multivariable completo y proporcionan una discriminación más sólida que la basada solamente en el valor de tropoina (fig. 1). Es interesante señalar que, al introducir un ajuste para otros factores, el sexo no es un predictor del resultado. Este modelo se validó luego internamente en otros 22.122 pacientes del registro GRACE y externamente en otro grupo de 12.142 pacientes con SCA de la serie de datos del Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIB². El *score* de riesgo del GRACE muestra una exactitud predictiva excelente para la mortalidad y para la variable combinada formada por muerte e IM a los 6 meses del episodio índice ($c = 0,82$ y $c = 0,7$ respectivamente). Los investigadores del GRACE han actualizado recientemente el modelo para asegurar su exactitud para los pacientes tratados actualmente⁹.

Los resultados del estudio de Abu-Assi et al¹ concuerdan con lo indicado por otros estudios de validación realizados en cohortes no incluidas en el GRACE, en las que el *score* GRACE tuvo un rendimiento uniformemente superior al de otros mo-

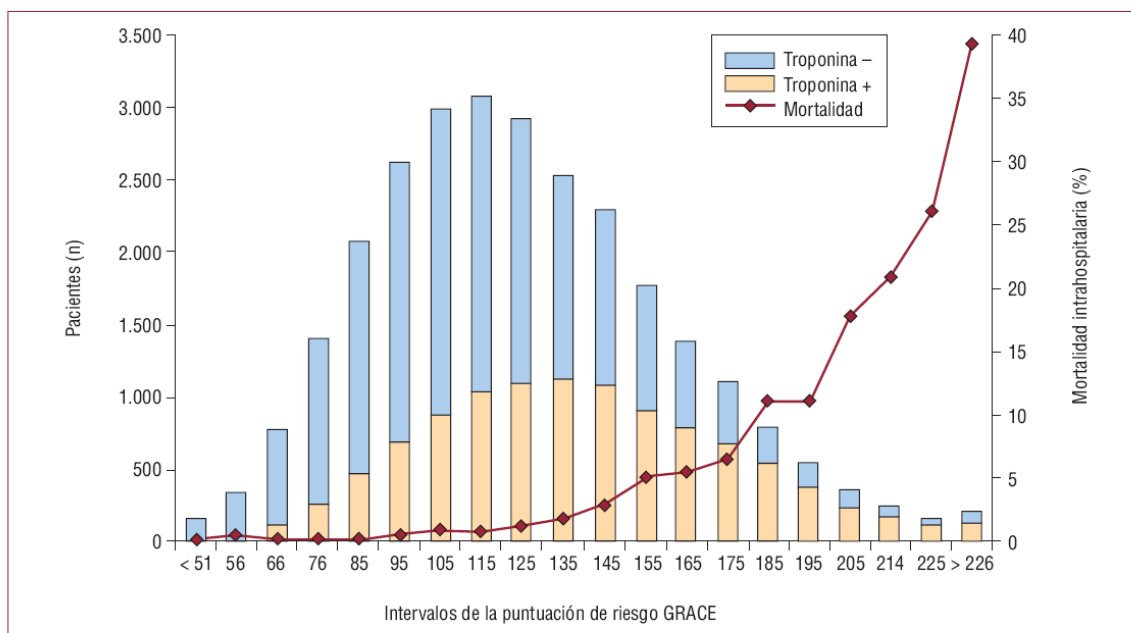


Fig. 1. Nomograma del GRACE en el que se muestra el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en 27.406 pacientes tras la incidencia de un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, según el *score* de riesgo GRACE. El histograma describe la distribución de los pacientes con troponina positiva (columnas beige) o negativa (columnas azules) según el *score* GRACE. La línea roja indica las tasas de mortalidad hospitalaria observadas. Aunque la elevación de la troponina desvía la distribución hacia la derecha, hay un solapamiento sustancial para cualquier nivel de riesgo dado. Reproducida con permiso de Steg et al⁸.

delos de riesgo existentes¹⁰, al predecir con exactitud la mortalidad intrahospitalaria así como el resultado a los 6 meses¹¹. Sin embargo, la exactitud predictiva en cuanto a la incidencia de IM recurrentes no es tan buena ($c = 0,64$ para el conjunto de todos los pacientes). Así pues, se hace necesaria una mejora de la capacidad predictiva respecto a esta evolución adversa importante, y se sigue buscando nuevos marcadores adicionales del riesgo, como el NT-proBNP¹². A pesar de esta limitación, el *score* GRACE está ampliamente establecido en la actualidad en análisis independientes como el mejor predictor del riesgo cardiovascular tras un SCA. En un reciente análisis realizado por el grupo NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Reino Unido) se compararon de forma sistemática diversos sistemas de puntuación, incluidos los de TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrellin Therapy), GRACE, PREDICT, EMMACE (Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events), AMIS (Acute Myocardial Infarction in Switzerland) y el *score* de riesgo de UA (Unstable Angina), antes de aplicar el *score* de riesgo GRACE en el conjunto de datos sin selección alguna del MINAP (Myocardial Infarction National Audit Project)¹³. La base de datos del MINAP incluye a 75.627 pacientes ingre-

sados en todos los hospitales de Inglaterra y Gales a lo largo de un periodo de 2 años. El modelo GRACE dio un resultado extraordinariamente bueno ($c = 0,825$; IC del 95%, 0,82-0,83), y el NICE ha propuesto que el *score* de riesgo GRACE (u otro sistema de puntuación validado) se aplique en todos los pacientes tan pronto como acudan al hospital, con objeto de estratificar el riesgo y orientar el posterior tratamiento.

¿Es posible aplicar un sistema de puntuación del riesgo en la práctica clínica?

El *score* de riesgo GRACE es un algoritmo más complejo que otros *scores*, puesto que utiliza variables continuas como la edad y la disfunción renal (p. ej., el *score* de riesgo TIMI utiliza la edad como criterio dicotómico para < 65 o > 65 años). El cálculo del *score* de riesgo GRACE a partir de un nomograma en papel no es el método más apropiado de aplicar el sistema de puntuación a la práctica clínica. El algoritmo puede descargarse libremente en un dispositivo manual o un ordenador y la introducción de los datos y el cálculo del *score* de riesgo requiere menos de 30 s. ¿Puede aplicarse esto en la práctica clínica y es necesario un médico para estimar el *score* de riesgo? Esta cuestión fue abordada en el Sudeste de Escocia por McLean et al en una cohorte de 7.000 pacientes no seleccionados que

acudieron al hospital por una sospecha de dolor cardíaco¹⁴. El estudio puso en evidencia que las enfermeras de cardiología pueden aplicar de forma exacta el *score* de riesgo GRACE, en un formato electrónico, y que a pesar de que se estudió en pacientes con «sospecha de dolor cardíaco» en vez de con un «SCA demostrado», proporcionó una sólida predicción del riesgo no sólo en cuanto a la evolución de los pacientes, sino también en cuanto a la confirmación de un diagnóstico de SCA y a la duración de la hospitalización.

Resumen

En resumen, este estudio realizado por Abu-Assi et al¹ aporta evidencia de la validez del *score* GRACE, ampliamente aceptado, en la práctica cardiológica actual. Esto se suma a la evidencia de que este *score* de riesgo, de fácil aplicación y bien validado, debe usarse en todos los pacientes que acuden con SCA, con objeto de estratificar el riesgo y orientar el ulterior tratamiento (con lo que se reducen las paradojas terapéuticas existentes y con el objetivo de reducir la distancia existente entre la evidencia y la práctica clínica real). Es probable que la adopción universal de este enfoque tenga efecto en la mortalidad y la morbilidad totales tras el infarto agudo de miocardio superior al de las pequeñas mejoras observadas en ensayos clínicos recientes a gran escala sobre el uso de fármacos. Nosotros sugerimos que no se pase por alto la aplicación de esta intervención importante, y que aparentemente no requiere alta tecnología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validación en una cohorte contemporánea de pacientes con síndrome coronario agudo del *score* GRACE predictor de mortalidad a 6 meses de seguimiento. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:640-8.
2. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, 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.
3. Yan AT, Yan RT, Huynh T, Casanova A, Raimondo FE, Fitchett DH, et al. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry. *Arch Intern Med*. 2009;169:372-8.
4. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93:177-82.
5. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA*. 2004;291:1864-70.
6. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
7. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271-306.
8. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med*. 2009;122:107-8.
9. Pieper KS, Gore JM, FitzGerald G, Granger CB, Goldberg RJ, Steg G, et al. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J*. 2009;157:1097-105.
10. Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2009;95:221-7.
11. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Deyoung JP, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J*. 2009;158:392-9.
12. Ang DS, Wei L, Kao MP, Lang CC, Struthers AD. A comparison between B-type natriuretic peptide, global registry of acute coronary events (GRACE) score and their combination in ACS risk stratification. *Heart*. 2009;95:1836-42.
13. NICE. Unstable Angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010 [citado 12 Feb 2010]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ACSPPCFullGuideline.pdf>
14. McLean S, Phillips A, Carruthers K, Kox KA. Use of the GRACE score by cardiology nurse specialists in the emergency department. *Brit J Cardiac Nurs*. 2010;5:91-5.

CAPÍTULO V

**Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)
still maintain their performance for predicting mortality in the era of
contemporary Management of acute coronary syndromes?**

Am Heart J 2010;160:826-834.

CAPÍTULO V

“Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes?”

Emad Abu-Assi, MD,^a Ignacio Ferreira-González, MD, PhD,^{b,c} Aida Ribera, BSc, PhD,^{b,c} Josep R. Marsal, BSc,^{b,c} Purificación Cascant, RN,^{b,c} Magda Heras, PhD, MD,^{d,i} Héctor Bueno, PhD, MD,^c Pedro L. Sánchez, MD, PhD,^e Fernando Arós, MD, PhD,^f Jaume Marrugat, MD, PhD,^g David García-Dorado, MD, PhD,^{b,h} Carlos Peña-Gil, MD, PhD,^a Jose R. González-Juanatey, MD, PhD,^a and Gaietà Permanyer-Miralda, MD, PhD^{b,c}
Santiago de Compostela, Barcelona, IDIBAPS, Madrid, Vitoria, and Valencia, Spain

Background Although the GRACE risk scores (RS) are the preferred scoring system for risk stratification in acute coronary syndromes (ACS), little is known whether these RS still maintain their performance in the current era. We aimed to investigate this issue in a contemporary population with ACS.

Methods The study population composed of patients enrolled in the MASCARA national registry. The GRACE RS were calculated for each patient. Discrimination and calibration were evaluated with the C statistic and the Hosmer-Lemeshow test, in the whole population and according to the type of ACS, risk strata, and whether the patient had a history of diabetes and/or chronic renal failure. We determined if left ventricular ejection fraction (LVEF) provides incremental prognostic information above that established by the RS and whether percutaneous coronary intervention (PCI) during admission affects the performance of the score for predicting 6-month mortality.

Results The 5,985 patients constituted the validation cohort for the in-hospital mortality RS and 5,635 the validation cohort for the 6-month mortality RS. Overall, both GRACE RS demonstrated excellent discrimination ($C > 0.80$) and calibration (all P values in Hosmer-Lemeshow $> .1$). Although similar results were seen in all subgroups, the 6-month mortality RS performed significantly less well in patients undergoing PCI compared to those patients who did not ($C = 0.73$ vs 0.76 , $P < .004$). Adding LVEF to the RS did not convey significant prognostic information.

Conclusions The GRACE RS for predicting in-hospital and 6-month mortality still maintain their excellent performance in a contemporary cohort of patients with ACS. Further studies are needed to investigate the performance of the 6-month mortality GRACE score in patients undergoing in-hospital PCI. Left ventricular ejection fraction did not convey significant information over that provided by the RS. (Am Heart J 2010;160:826-834.e3.)

From the ^aHospital Clínico, Santiago de Compostela, Spain, ^bVall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain, ^cCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain, ^dHospital Clinic, Barcelona, IDIBAPS, Spain, ^eHospital General Universitario “Gregorio Marañón,” Madrid, Spain, ^fHospital Txagorritxu, Vitoria, Spain, ^gInstitut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM, Hospital del Mar), Barcelona, Spain, ^hRed Temática de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares, Burjassot, Valencia, Spain, and ⁱHipertensión Esencial: Red de Análisis de Canales iónicos de la musculatura lisa arterial y su Explotación terapéutica Sistemática, Madrid Spain.

See online Appendix C for a complete listing of MASCARA study researchers.

Submitted March 29, 2010; accepted June 16, 2010.

Reprint requests: Emad Abu-Assi, Hospital Clínico, Santiago de Compostela, A Choupana, s/n, 15706, Spain.

E-mail: eabuassi@yahoo.es

0002-8703/\$ - see front matter

© 2010, Mosby, Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ahj.2010.06.053

Acute coronary syndromes (ACS) are a heterogeneous population with varying risks of short-term and long-term death.¹⁻⁴ Early risk stratification plays a pivotal role, as the benefit of more aggressive treatment strategies seem to be proportional to the risk of adverse outcomes.¹⁻⁴ The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk scores (RS)^{5,6} are the preferred scoring system that current European acute coronary syndrome guidelines recommend to apply on admission and at discharge in daily clinical practice.

Although the validity of GRACE RS is well established,⁷⁻¹³ there are still some points open to question. First, GRACE RS were developed in the late 1990s and early 2000s. The current predictive value of the GRACE RS in later cohorts of ACS could be different as now evidence-based therapies are used more often.¹⁴ Second, although GRACE RS may perform less well in patients

with higher risk, such as those with diabetes and/or chronic renal failure (CRF),⁷ no formal validation of the GRACE models has been conducted in these specific subgroups. In addition, the impact of reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) (not considered in the development of the GRACE scores) on the model performance is unknown. Third, the impact of revascularization on the validity of the GRACE models to predict adverse events is poorly known.

Accordingly, using data from the MASCARA Spanish registry, we aimed to (i) evaluate the performance of the GRACE RS for predicting in-hospital and 6-month postdischarge mortality across a spectrum of unselected contemporary patients with ACS; (ii) assess their performance among risk subgroups, specifically diabetes mellitus and/or CRF, and by subgroups according to their LVEF (<30%, 30%–49%, and ≥50%); (iii) determine if adding LVEF provides incremental prognostic information; and (iv) to evaluate the GRACE RS performance for predicting 6-month postdischarge mortality depending on whether the patients underwent in-hospital percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods

Data sources

The MASCARA study design has been previously reported.^{15,16} MASCARA was designed to assess the impact that guidelines had on practice and clinical outcomes throughout a wide range of Spanish hospitals. Thirty-two randomly selected hospitals fulfilled the quality requirements to participate in MASCARA. From October 2004 to June 2005, all consecutive patients ≥18 years old within 24 hours of the onset of angina at rest and who were hospitalized in any study center were eligible. Patients were included if ACS was finally confirmed during the index hospitalization. Diagnosis of ACS was made if the patient had any of the following criteria: (1) cardiac biomarkers above the higher normal limit of each laboratory, (2) ST-segment deviation on electrocardiogram, (3) in-hospital stress testing showing ischemia, or (4) known history of coronary vessel disease. The only exclusion criteria were (1) noncardiac illness with expected survival et al 1 year, (2) ischemia due to noncardiac causes, or (3) impossibility of follow-up. At each site, the designated physician or study coordinator identified those patients with inclusion criteria and no exclusion criteria, requested the informed consent, and classified the patients into ST-elevation acute coronary syndrome (STEACS), non-STEACS (NSTEMACS), and unclassified ACS (known left bundle branch block, ventricular pacemaker rhythm, or Wolff-Parkinson-White syndrome) according to the qualifying electrocardiogram. Thereafter, specifically trained external researchers recorded demographic and clinical data, in-hospital treatment, and outcomes on standardized case report forms. Patients were followed up by telephone call at 1 and 6 months after discharge to assess vital status. All calls were centralized and made by trained interviewers.

MASCARA registry has been funded with grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (PI04/1408) and Red de Investigación Cardiovascular del Instituto Carlos III (RECAVA) and from an unrestricted grant of Bristol Myers Squibb. The

authors are solely responsible for the design and conduct of this study, all study analyses, the drafting and editing of the paper, and its final contents.

Sample

MASCARA enrolled 7,251 patients. The initial cohort for this study was composed of 6,745 patients (93%) with valid vital status data at 6-month follow-up. Of 6,745 patients, 760 and 771 (11.3% and 11.4%, respectively) were excluded from the analyses of the GRACE score performance for in-hospital mortality and for 6-month mortality respectively because of missing data in some variable. In these patients, secondary analyses were performed to assess the impact of missing data on the results (see below). The validation cohort for the 6-month mortality GRACE score did not include patients who died in hospital (341, 5.1%). Thus, MASCARA validation cohorts for predicting in-hospital mortality and 6-month mortality were 5,985 and 5,635 patients, respectively (Figure 1).

End point definitions

Primary end points were all-cause in-hospital and 6-month mortality, originally designated to be predicted by the GRACE models.^{5,6}

Patients were classified as having acute myocardial infarction (AMI) with ST-segment elevation or ACS without ST-segment elevation (NSTEMACS) (unstable angina and non-ST elevation AMI). “Unclassified” ACS (known left bundle branch block, ventricular pacemaker rhythm, or Wolff-Parkinson-White syndrome), were included, for present study purposes, in the NSTEMACS group, because in GRACE models, ACS were finally categorized only on the presence or absence of ST-segment elevation at admission.

Statistical analysis

Kolmogorov-Smirnov test rejected normality assumption for all quantitative variables; thus, continuous variables are presented by median and interquartile range. Discrete variables are expressed as frequencies and percentages. χ^2 Test was used to compare discrete variables, and the Mann-Whitney test was used to compare quantitative variables. Wilcoxon signed rank test was used to compare the median values.

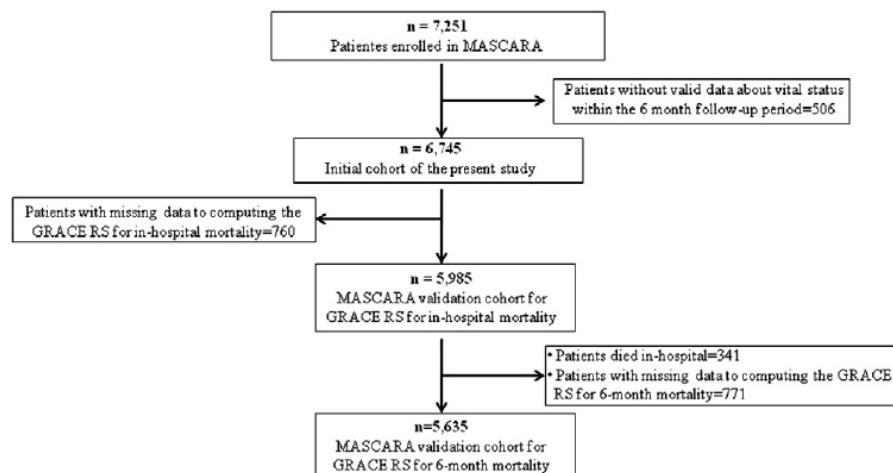
GRACE scores computation. GRACE RS were calculated in each patient from the corresponding prognostic variables scores (online Appendix A). Three risk subgroups (low, intermediate, and high) were defined in each validation cohort according with the respective GRACE scores.¹⁷

Calibration and discrimination. Indices of discrimination and calibration were used to assess the performance of the GRACE RS in this study. We used the Hosmer-Lemeshow (HL) goodness-of-fit test to assess calibration,¹⁸ where the higher the *P* value, the better the calibration.

The GRACE risk model variables and the total RS were entered into separate logistic regression models to test their association with the in-hospital and 6-month mortality. The HL statistic from the regression modeling was used as an indicator of goodness-of-fit of the total score as a global predictor variable.

Model discrimination was assessed by the *C* statistic that is equivalent to the area under the receiver operating characteristics curve.¹⁹ A model with a *C* statistic >0.75 is considered to have meaningful discriminatory ability.

Figure 1



Flowchart MASCARA validation study for GRACE models for predicting in-hospital and 6-month postdischarge mortality.

Models' performance was assessed in each cohort and in each subgroup of ACS and risk strata. We also checked their performance according to whether the patients had diabetes and/or CRF and in subgroups of AMI patients (ie, those with elevated cardiac biomarkers) according to their LVEF (<30%, 30%–49%, and ≥50%).

The calibration and discrimination of the GRACE RS for predicting 6-month death were also evaluated to examine the interaction between RS and performance of in-hospital PCI. Further analyses were made to assess if adding LVEF (as a continuous variable) to the RS improves their discrimination in AMI patients and to test for collinearity between the RS and LVEF in patients with AMI.

Missing data management

GRACE RS for in-hospital and 6-month mortality could not be calculated in 760 (11.3%) and 771 (11.4%) patients, respectively. The main reason was the lack of records of heart rate at admission (6.6%). These patients were excluded from the main analyses. To assess the impact of excluding these patients, we did a missing value analysis imputing the missing data. Little's test was used to determine whether values were missing completely at random (online Appendix B).

Significance was set at $P < .05$. Statistical analyses were performed using SPSS version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL), MedCalc v.9.2.0 (Mariakerke, Belgium), and using the BSDA library in the R Free software v.2.9.1 (Vienna, Austria).²⁰

Results

Patient characteristics

Compared to GRACE, patients in MASCARA study showed, overall, worse baseline cardiovascular risk profile (Table I). MASCARA patients were older and had higher prevalence of hypertension, diabetes, hyperlipid-

emia, and peripheral arteriopathy. In addition, they were more likely to be in Killip II to IV class, to present ST-segment deviation, and to be in cardiac arrest at admission than the patients enrolled in GRACE. A smaller proportion of the MASCARA patients had smoking history, previous AMI or congestive heart failure, or had undergone coronary artery bypass graft or PCI in prior admissions. There were no significant differences between MASCARA and GRACE patients concerning heart rate, systolic blood pressure, and serum creatinine level at admission.

Nearly half of MASCARA patients were scored into the high-risk strata (Table I). In-hospital PCI was performed in 2,409 (42.8%) of 5,635 patients surviving the index event and had valid data about the 6-month GRACE score. Among these patients, the median GRACE RS were significantly lower in those who underwent PCI compared to those patients who did not (123 [110–147] vs 144 [120–170], respectively; $P < .001$).

Accuracy of GRACE scores for mortality prediction

Table II shows observed and predicted in-hospital and 6-month mortality rates in the global cohort, and types of ACS and risk strata. The 6-month rates are also compared for patients who had or not undergone in-hospital PCI.

Three hundred forty-one patients (5.7%) died in hospital. At 6 months, 451 (8%) of 5,635 patients surviving the index episode had died. As shown in Figure 2, the distribution of in-hospital and 6-month death rates in the different risk groups demonstrate a gradient of risk: the more the baseline risk, the higher the mortality rate, although these differences were more pronounced among high-risk patients than in those of low and intermediate risk.

Table I. Difference in baseline characteristics between the MASCARA validation cohort and the GRACE risk score derivation cohort for predicting in-hospital and 6-month postdischarge mortality

	GRACE RS for in-hospital death			GRACE RS for 6-m postdischarge death		
	MASCARA validation cohort (n = 5985)	GRACE derivation cohort (n = 11 389)	P	MASCARA validation cohort (n = 5635)	GRACE derivation cohort (n = 15 007)	P
Demographic data and medical history						
Age (y) [*]	69.8 (58-74)	66.3 (56-75)	.001	69.3 (58-77)	66 (55.5-74.6)	.001
Men (%)	4316 (72.1)	66.5	<.001	4088 (72.5)	66.8	<.001
Smoking (%)	2268 (37.9)	56.7	<.001	1807 (38.1)	57.8	<.001
Hypertension (%)	3637 (60.8)	57.8	<.001	3396 (60.3)	58.2	.007
Hyperlipidemia (%)	2845 (47.5)	43.6	<.001	2686 (47.7)	45.6	.007
Diabetes (%)	1861 (31.1)	23.3	<.001	1707 (30.3)	23.5	<.001
Myocardial infarction (%)	1369 (22.9)	32	<.001	1285 (22.8)	32	<.001
Peripheral arteriopathy (%)	711 (11.9)	10.3	.001	639 (11.3)	–	–
Stroke (%)	469 (7.8)	–	<.001	411 (7.3)	–	–
CRF (%)	383 (6.4)	7.2	.052	330 (5.9)	–	–
Congestive heart failure (%)	328 (5.5)	11	<.001	276 (4.9)	10.1	<.001
PCI (%)	744 (12.4)	14	.004	717 (12.7)	15.3	<.001
CABG (%)	328 (5.5)	12.6	<.001	323 (5.7)	13.4	<.001
On admission data						
Type of ACS (%)						–
STEMI	2344 (39.2)	35.3	<.001	2165 (38.4)	–	–
NSTEMACS	3641 (60.8)	64.7	<.001	3470 (61.6)	–	–
Killip class (%)			<.001			<.001
I	4586 (76.6)	88.7		4422 (78.5)	84.2	
II	919 (15.4)	13.2		813 (14.4)	12.7	
III	351 (5.9)	3.1		280 (5)	2.7	
IV	129 (2.2)	1		57 (1.1)	0.4	
Heart rate (beat per min) [*]	77 (65-90)	76 (75-90)	.7	76 (65-90)	76 (65-89)	.8
Systolic blood pressure (mm Hg) [*]	140 (120-160)	140 (120-169)	.8	140 (123-160)	140 (122-160)	.87
Serum creatinine level (mg/dL) [*]	1 (0.85-1.24)	1 (0.9-1.20)	.9	1 (0.83-1.20)	1 (0.9-1.20)	.9
ST-segment shift (%)						
Deviation	3892 (65)	54.1	<.001	3884 (65)	52.5	<.001
Depression	1739 (29.1)	33.7	<.001	1462 (25.9)	32.1	<.001
Elevated of cardiac biomarkers (%) [†]	4987 (83.3)	31.6	<.001	4648 (82.5)	33.6	<.001
In-hospital PCI (%)	2510 (41.9)	–		2409 (42.8)	26.6	<.001
Cardiac arrest at admission (%)	152 (2.5)	1.5	<.001	127 (2.3)	1.2	<.001
GRACE score [*]	142 (116-169)	–		123 (99-146)	–	
GRACE risk category (%)		–			–	
Low	1377 (23)			1102 (19.6)		
Intermediate	1911 (31.9)			1648 (29.2)		
High	2687 (44.9)			2885 (51.2)		

CABG, Coronary artery bypass graft; STEMI, ST elevation myocardial infarction; NSTEMACS, non-ST elevation ACS.

^{*}Median (percentiles 25th, 75th).[†]Peak level of cardiac biomarkers in MASCARA and initial level in GRACE.

Calibration of observed against expected in-hospital and 6-month mortality was acceptable for the total population and for all subsets of ACS, as shown by the HL *P* values, which were $>.1$ ($\chi^2 < 20$) in all cases (Table III). Similarly, the models showed adequate discriminatory ability for in-hospital and 6-month mortality in the whole population and in both ST-segment elevation and NSTEMACS subgroups (*C* values between 0.79 and 0.86), although the highest values corresponded to in-hospital mortality prediction.

The model for predicting 6-month mortality performed significantly less well in those patients who underwent in-hospital PCI compared to those who did not undergo PCI (*C* = 0.73 vs *C* = 0.77, *P* = .007). However, it performed equally well among those patients who did and did not undergo in-hospital coronary artery bypass graft (*C* = 0.82 vs *C* = 0.81, *P* = .77). Although both RS performed excellently in patients with and without CRF, discriminative power was better in patients without CRF in both validation cohorts (*C* = 0.86 vs 0.82, *P* = .004 for in-

Table II. Observed and predicted rates (95% CI) for in-hospital and 6-month postdischarge mortality in the entire cohorts and stratified by type of ACS, performing or not in-hospital PCI, and across risk subgroups

		n	Observed (%)	Predicted (%)	HL		C statistic (95% CI)
					χ^2	P	
In-hospital mortality	Total	5985	5.7 (5.13-6.32)	5.4 (4.84-6.01)	7.1	.53	0.85 (0.833-0.873)
	STEMI	2344	7.6 (6.61-8.81)	7.08 (6.09-8.21)	12	.15	0.86 (0.834-0.890)
	NSTEMACS	3641	4.4 (3.81-5.18)	4.21 (3.58-4.92)	2.7	.95	0.84 (0.810-0.869)
	CRF						
	Yes	383	14.1 (10.85-18.08)	13.3 (10.16-17.23)	5.8	.67	0.82 (0.795-0.842)*
	No	5602	5.1 (4.57-5.74)	4.4 (3.88-4.97)	8.2	.41	0.86 (0.844-0.881)*
	Diabetes						
	Yes	1861	8.1 (6.88-9.41)	7.7 (6.58-9.07)	6.3	.61	0.86 (0.841-0.879)
	No	2124	4.6 (3.78-5.62)	4.2 (3.48-5.26)	11.5	.17	0.86 (0.839-0.879)
	LVEF (%)						
	<30	455	18 (14.66-21.93)	17.1 (13.86-21)	11	.19	0.84 (0.821-0.864)
	30-49	1217	5.3 (4.1-6.71)	4.9 (3.81-6.34)	3.5	.90	0.83 (0.811-0.857)
	≥50	2492	1.7 (1.23-2.29)	1.5 (1.1-2.11)	9.2	.33	0.85 (0.834-0.874)
Not assessed	823	16.3 (13.86-19.02)	15.4 (13.07-18.12)	3.3	.91	0.85 (0.834-0.875)	
6-m mortality	Total	5635	8 (7.31-8.75)	7.36 (6.69-8.07)	3.3	.91	0.81 (0.789-0.830)
	STEMI	2165	5.8 (4.85-6.86)	5.5 (4.59-6.56)	17.4	.14	0.79 (0.745-0.826)
	NSTEMACS	3470	9.4 (8.45-10.43)	8.5 (7.61-9.49)	8.1	.42	0.81 (0.790-0.838)
	CRF						
	Yes	330	27.6 (22.89-32.79)	25.8 (21.20-30.89)	3.9	.87	0.78 (0.756-0.801)†
	No	5305	6.8 (6.13-7.50)	4.8 (4.29-5.47)	11.1	.20	0.81 (0.790-0.830)†
	Diabetes						
	Yes	1707	12.7 (11.13-14.35)	11.9 (10.41-13.54)	6.34	.61	0.81 (0.785-0.826)
	No	3928	6 (5.27-6.78)	5.2 (4.55-5.97)	9.3	.32	0.81 (0.788-0.828)
	PCI						
	Yes	2409	3.5 (2.77-4.27)	3.3 (2.62-4.09)	12	.15	0.73 (0.677-0.773)*
	No	3226	11.4 (10.34-12.57)	10.1 (9.07-11.18)	6.6	.58	0.77 (0.746-0.795)*
	CABG						
	Yes	303	8.6 (5.44-11.05)	7.92 (4.86-10.94)	12.6	.13	0.82 (0.740-0.894)
	No	5332	8 (7.27-8.73)	7.37 (6.6-8.0)	10.3	.23	0.81 (0.790-0.832)
	LVEF (%)						
	<30	369	18.2 (14.44-22.56)	16.8 (13.21-21.10)	8.8	.36	0.80 (0.774-0.818)
30-49	1147	9 (7.42-10.82)	8.3 (6.78-10.07)	4.2	.84	0.81 (0.785-0.829)	
≥50	2444	4.8 (4.03-5.77)	4.2 (3.47-5.11)	8.8	.36	0.81 (0.784-0.828)	
Not assessed	688	15.3 (12.70-18.22)	14.1 (11.63-16.98)	5.3	.73	0.80 (0.781-0.824)	

HL, Hosmer-Lemeshow; STEMI, ST elevation myocardial infarction; NSTEMACS, non-ST elevation acute coronary syndrome; CABG, coronary artery bypass graft.

* $P < .01$, differences between the C values.

† $P = .03$, differences between the C values.

hospital mortality RS and 0.81 vs 0.78, $P = .03$ for the 6-month mortality RS) (Table II). In patients with and in those patients without history of diabetes, the models' performance was also adequate. No significant differences were observed regarding the models' discriminative power in these subgroups.

Left ventricular ejection fraction could be assessed in 4,164 of 4,987 patients with AMI in the validation cohort for in-hospital mortality and in 3,960 of 4,648 patients in the validation cohort for 6-month mortality. Models' performance was excellent in each subgroup of LVEF, even in patients whose LVEF was not assessed. Adding LVEF to the total scores of both models did not significantly improve their discriminative power ($C = 0.86$ vs 0.85 , $P = .54$, and $C = 0.82$ vs 0.81 , $P = .50$). Collinearity test showed that LVEF was closely related to GRACE score (condition index 24.9 and 26 for in-hospital and 6-month mortality scores, respectively).

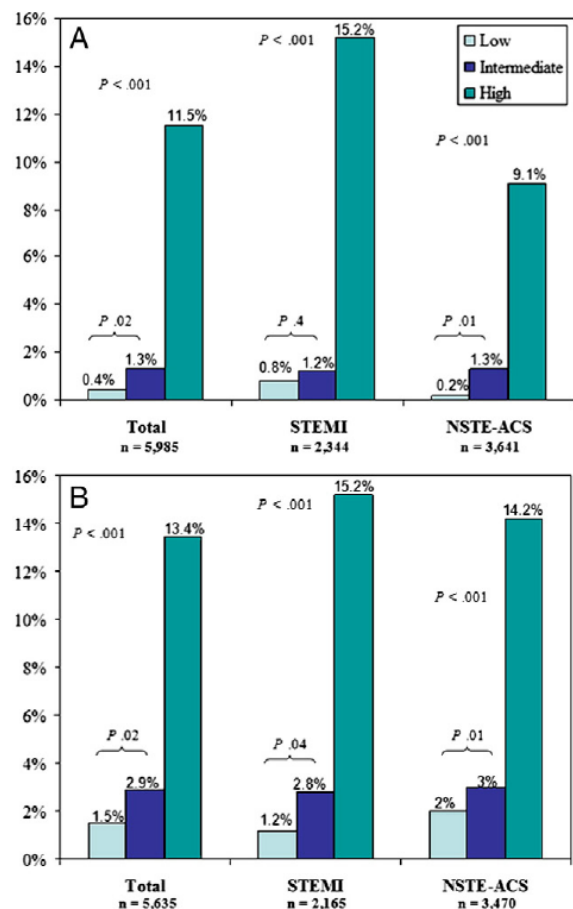
Table IV shows the differences between the odds ratios for outcomes reported in GRACE and the respective odds ratios in MASCARA, using a multivariable model with the GRACE component variables. Each of the component variables of the GRACE RS, except elevated cardiac markers in the validation cohort of the GRACE RS for 6-month death, was independently associated with the outcome of interest.

The missing values of the GRACE score were imputed using the expectation-maximization algorithm to predict the missing value. A comparison of the patients with and without missing data indicated that the missing values were completely at random (online Appendix B).

Discussion

In this unselected and contemporary sample of ACS, GRACE RS have shown an excellent discriminative power

Figure 2



In-hospital (A) and 6-month postdischarge mortality (B) rates in the MASCARA validation cohorts as a whole and by type of ACS.

and calibration for predicting both in-hospital and 6-month postdischarge mortality. This is true for the whole population, regardless of the baseline risk, and for subgroups of patients with and without history of diabetes and/or CRF. However, model performance was significantly lower in patients who had undergone in-hospital PCI. In addition, our study shows that LVEF is not useful to improve the performance of the model to predict 6-month postdischarge mortality.

Although the validity of the GRACE scores has been tested in a number of studies,⁷⁻¹³ several points could limit their current applicability. Actually, most of these validations were performed in patient populations recruited between 1999 and 2002,⁹⁻¹³ when several breakthroughs for management of ACS had not yet been widely used. In addition, studies of more contemporary populations had validated the GRACE RS only for

in-hospital mortality⁸ or did not report calibration data.⁷ Furthermore, part of the patients in a study was also in the validation cohort of the GRACE RS, thus not representing a purely “external” validation.⁸ Thus, our study provides a full evaluation of the GRACE models in an independent data set representing the contemporary management of ACS even if dating from 2004 to 2005.

The calibration of the GRACE models across risk strata has not been evaluated since its development. In our study, mortality rates predicted by GRACE RS closely approximate the observed values across the 3 risk categories in the whole population and in all subsets of ACS. Moreover, performance was adequate even in patients with diabetes and/or CRF, where it was previously suggested that GRACE models underestimated risk.⁷ These findings indicate the excellent ability of GRACE RS to capture global baseline risk in contemporary patients with ACS, where such stratification is mandatory to select those potentially benefiting more from aggressive management.

The discriminative power of GRACE models was similar regardless LVEF, and adding this information to the total scores did not significantly improve their global performance. It is not surprising, given that reduced LVEF is a surrogate of short- or medium-term adverse outcomes,²¹ and thus, it is likely to be correlated with several variables in a simple summary prognostic index as GRACE RS. The high collinearity between GRACE RS and LVEF found in our analyses support this view. In addition, this indirectly indicates the benefit of GRACE RS over other prognostic scoring systems. For instance, Singh et al²² found that the LVEF added incremental prognostic information to TIMI and PREDICT RS in AMI patients, suggesting that these scores captured less prognostic information than GRACE RS. On the other hand, the unavailability of LVEF at the time of initial patient assessment does not limit the prognostic value of these models because LVEF does not significantly contribute to their performance. Furthermore, the models had the same operating characteristics among patients with preserved and impaired left ventricular systolic function, and therefore, the RS are applicable to a broad spectrum of patients with ACS.

In spite of the global performance of the model of GRACE RS, its discriminative capacity for 6-month mortality was reduced in those patients who had undergone in-hospital PCI. To put this finding in perspective, it should be taken into account that PCI patients constitute a specific population that represented only the 26.6% of the development cohort of GRACE RS. Therefore, other variables not included in GRACE RS could play a more important role in the assessment of the short- to medium-term risk of this specific population, as it has been recently shown.²³ In addition, other factors related to differences between MASCARA and GRACE cohorts as well as other specific characteristic related to the process of care in MASCARA could also account for

Table III. Observed and predicted rates (95% CI) of in-hospital and 6-month postdischarge death in each risk category in the whole population and by type of ACS

In-hospital mortality			6-m postdischarge mortality		
Total (n = 5985)	Observed (%)	Predicted (%)	Total (n = 5635)	Observed (%)	Predicted (%)
Low risk (n = 1377, 23%)	0.4 (0.18-1.0)	0.37 (0.13-0.90)	Low risk (n = 1102, 19.6%)	1.5 (0.93-2.51)	1.36 (0.79-2.29)
		HL 9, P = .34			HL 7.5, P = .49
Intermediate risk (n = 1911, 31.9%)	1.3 (0.82-1.89)	1.2 (0.78-1.83)	Intermediate risk (n = 1648, 29.2%)	2.9 (2.18-3.87)	2.61 (1.92-3.53)
		HL 6, P = .65			HL 7.6, P = .48
High risk (n = 2687, 44.9%)	11.5 (10.36-12.81)	11.4 (10.22-12.66)	High risk (n = 2885, 51.2%)	13.4 (12.17-14.69)	13.1 (11.87-14.36)
		HL 4.8, P = .78			HL 7.6, P = .48
STEMI (n = 2344)			STEMI (n = 2165)		
Low risk (n = 520, 22.2%)	0.77 (0.25-2.10)	0.72 (0.25-2.10)	Low risk (n = 599, 27.7%)	1.2 (0.51-2.5)	1.11 (0.51-2.50)
		HL 12, P = .15			HL 7, P = .54
Intermediate risk (n = 729, 31.1%)	1.2 (0.60-2.42)	1.0 (0.42-2.06)	Intermediate risk (n = 707, 32.7%)	2.8 (1.78-4.41)	2.32 (1.35-3.73)
		HL 10.2, P = .25			HL 7.9, P = .48
High risk (n = 1095, 46.7%)	15.2 (13.11-17.45)	15.05 (13.03-17.36)	High risk (n = 859, 39.7%)	11.4 (9.40-13.77)	11.16 (9.19-13.52)
		HL 11.2, P = .19			HL 5, P = .76
NSTEMACS (n = 3641)			NSTEMACS (n = 3470)		
Low risk (n = 857, 23.5%)	0.2 (0.04-0.94)	0.19 (0.04-0.94)	Low risk (n = 503, 14.5%)	2 (1.01-3.75)	1.79 (0.88-3.49)
		HL 3.6, P = .89			HL 11, P = .2
Intermediate risk (n = 1182, 32.5%)	1.3 (0.74-2.14)	1.22 (0.68-2.03)	Intermediate risk (n = 941, 27.1%)	3 (2.02-4.33)	2.53 (1.68-3.83)
		HL 10.4, P = .24			HL 7, P = .53
High risk (n = 1602, 44%)	9.1 (7.17-10.59)	9.03 (7.71-10.59)	High risk (n = 2026, 58.4%)	14.2 (12.74-15.83)	13.83 (12.36-15.42)
		HL 7.2, P = .51			HL 8.6, P = .38

HL, Hosmer-Lemeshow; STEMI, ST elevation myocardial infarction; NSTEMACS, non-ST elevation ACS.

Table IV. Comparison of values of odds ratio (95% CI) for in-hospital and 6-month postdischarge mortality predictors reported by GRACE and the corresponding values obtained in MASCARA

Predictors	In-hospital mortality		6-m mortality	
	GRACE	MASCARA	GRACE	MASCARA
Age per 10-y increase	1.7 (1.55-1.85)	1.9 (1.643-2.103)	1.8 (1.64-1.91)	1.9 (1.712-2.127)
Pulse per 30/min increase	1.3 (1.16-1.48)	1.3 (1.096-1.477)	1.3 (1.16-1.43)	1.3 (1.120-1.472)
Systolic blood pressure per 20-mm Hg decrease	1.4 (1.27-1.45)	1.3 (1.221-1.432)	1.1 (1.08-1.20)	1.1 (1.046-1.202)
Initial serum creatinine level per 1-mg/dL increase	1.2 (1.15-1.35)	1.3 (1.185-1.427)	1.2 (1.11-1.24)	1.5 (1.335-1.585)
Cardiac markers elevation*	1.6 (1.32-2.0)	1.9 (1.148-3.165)	1.6 (1.39-1.89)	1.03 (0.672-1.581)
Heart failure*	2 (1.81-2.29)	2.6 (2.250-2.899)	2.2 (1.97-2.59)	1.8 (1.427-2.206)
History of myocardial infarction	—	—	1.5 (1.26-1.75)	1.7 (1.120-2.475)
ST-segment shift†	2.4 (1.90-3.0)	1.9 (1.433-2.581)	1.4 (1.22-1.69)	1.4 (1.082-1.684)
Cardiac arrest at hospital arrival	4.3 (2.80-6.72)	3.2 (1.922-5.443)	—	—
No in-hospital PCI	—	—	1.6 (1.24-1.96)	2.2 (1.665-2.827)

* Killip class (per increase in class) at admission and to history of heart failure (prior heart failure and/or index event-related) in the GRACE RS for in-hospital and 6-month mortality RS, respectively.

† ST-segment deviation and ST-segment depression in the GRACE RS for in-hospital and 6-m mortality, respectively.

this discrepancy in the 6-month mortality performance of GRACE RS. First, the rate of PCI performed in MASCARA study was substantially higher than in GRACE (41.9% vs 26.6%); second, the independent effect of PCI on 6-month mortality was remarkably different in GRACE and MASCARA (Table IV); and finally, median GRACE score value of those patients who underwent in-hospital PCI in MASCARA was significantly lower than in those who did not undergo this procedure, a phenomenon previously described as *treatment-risk paradox* (ie, most interventions are performed in lower risk patients). In any case, it is important to keep in mind that the main use of GRACE

RS is to stratify on admission those patients who will derive significant benefit from invasive procedures. The in-hospital mortality GRACE RS, which is aimed at this purpose, performed equally well in all subgroups of patients in MASCARA. By contrast, the generalizability of a risk score used for specific subpopulations when a variable more dependent on the process of care such as "in-hospital PCI" is included, as with the 6-month mortality GRACE RS, could be more arguable.

The performance of the models was good in most of analyses despite substantial differences between the original derivation cohorts of GRACE and the MASCARA

population. This is not surprising considering that the GRACE RS were developed from a multinational cohort of “real-life” patients reflecting different health care and practice patterns, with considerably high generalizability and, in consequence, support the validity of the RS in many different contexts. Pieper et al,²⁴ who recently updated the GRACE RS for predicting in-hospital mortality and evaluated the interaction between years of enrollment and geographic region, observed that neither contribution was large enough to warrant the inclusion of these variables in the updated model. The variables in the updated model closely mirror those in the original GRACE score, illustrating that the factors associated with risk have remained stable over time. In addition, variables involved in the GRACE models are powerful independent prognostic factors in many different scenarios,¹⁻⁴ which is also the case in MASCARA. For instance, all variables of GRACE RS excepting elevated cardiac biomarkers were significantly associated with 6-month mortality in the MASCARA cohort. However, in MASCARA, peak instead of initial cardiac biomarkers were collected. Consequently, almost all patients (83.3%) had raised cardiac biomarkers, so that variable did not contribute to the model, although it was retained in the calculation of RS to assess the models' performance.

Another way of risk stratifying patients with ACS that has lately been widely acknowledged is the addition of new serum biomarkers to the current models to predict risk of cardiovascular events.^{25,26} New biomarkers may give greater accuracy to the clinical scores for risk prediction of ACS and add new important information regarding major adverse events. This information would be complementary to troponin or clinical scales. However, the possibility of classifying patients in new risk groups is still more interesting. This finding may be certainly important given that new high-risk groups could be managed more aggressively in drugs and interventions.

Limitations

As any other observational study, our results should be interpreted with caution. The 6-month follow-up could not be achieved in 560 patients. Of the 6,745 patients in the initial cohort of this study, GRACE scores could not be calculated in 760 and in 771 for predicting in-hospital mortality and 6-month postdischarge death, respectively. Although these facts could theoretically result in selection bias, missing data analysis showed that values were missing completely at random. Similarly, LVEF was not available in the entire cohort. Information bias is also possible. However, external researchers were specifically trained to collect data from clinical records according to standardized definitions, thus minimizing the possibility of such bias. Although in this study the LVEF plus GRACE makes a small and nonsignificant extra contribution to

risk assessment, this contribution was tested by the *C* statistic. It should be reminded that *C* statistic was really designed to compare 2 single predictors in a head-to-head fashion and is not ideal to compare a combination of predictors versus a single predictor. New methods for evaluating improvement in risk stratification such as the use of event-specific reclassification tables and integrated discrimination improvement may change the predictive accuracy of some patients even when little change is observed in the *C* index values.²⁷

Clinical implications and conclusions

GRACE risk score is a valid and powerful predictor of in-hospital and 6-month postdischarge mortality across the wide range of current patients with ACS. Although the RS for predicting mortality at 6 months performed significantly less well in patients undergoing in-hospital PCI, its performance overall is excellent and to be maintained in all patients subgroups despite the time elapsed since its development. In AMI patients, LVEF did not convey significant prognostic information over that provided by the GRACE RS. The substantial differences in the mortality rates and clinical features between the studies' original derivation cohorts and MASCARA population did not affect the robustness of these models. This applies even to those patients with clinical conditions not included in GRACE RS (ie, diabetes, CRF, and/or reduced LVEF). Physicians, patients, and health care providers can be reassured about the reliability and applicability of these models for risk stratification in patients with ACS.

References

1. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
3. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, et al. Focused updated: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2271-306.
4. 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. *Circulation* 2007;116:e148-304.
5. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345-53.
6. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727-33.
7. Gale CP, Manda SO, Weston CF, et al. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart* 2009;95:221-7.
8. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, et al. Validation of the global registry of acute coronary event (GRACE) risk score for in-hospital

- mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J* 2009;158:392-9.
9. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J* 2007;28:1072-8.
 10. Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, et al. Validity of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) acute coronary syndrome prediction model for 6-month postdischarge death in an independent data set. *Heart* 2006;92:905-9.
 11. Alter DA, Venkatesh V, Chong A. Evaluating the performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk-adjustment index across socioeconomic strata among patients discharged from the hospital after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:323-31.
 12. de Araujo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEACS. *Eur Heart J* 2005;26:865-72.
 13. Yan AT, Jong P, Yan RT, et al. Clinical trial-derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2004;148:1020-7.
 14. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007;297:1892-900.
 15. Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Marrugat J, et al. Rationale and conceptual design of MASCARA study: a challenge in the evaluation of the effectiveness. *Med Clin (Barc)* 2005;125:580-4.
 16. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:803-16.
 17. GRACE ACS Risk Score. Available at: http://www.outcomes-umassmed.org/grace/grace_risk_table.cfm.
 18. Lemeshow S, Hosmer D. A review of goodness of fit statistic for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 1982;92:106.
 19. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
 20. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2009, Available at: <http://www.R-project.org>.
 21. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:419-25.
 22. Singh M, Reeder GS, Jacobson SJ, et al. Scores for postmyocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation* 2002;106:2309-14.
 23. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1933-5.
 24. Pieper K, Gore J, Fitzgerald G, et al. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the global registry of acute coronary events. *Am Heart J* 2009;157:1097-105.
 25. Acharjee S, Qin J, Murphy S, et al. Distribution of traditional and novel risk factors and their relation to subsequent cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes (from the PROVE IT-TIMI 22 Trial). *Am J Cardiol* 2010;105:619-23.
 26. Ang D, Wei L, Kao M, et al. A comparison between B-type natriuretic peptide, Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score and their combination in ACS risk stratification. *Heart* 2009;95:1836-42.
 27. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72.

CAPÍTULO VI

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.

CAPÍTULO VI

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



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

Emad Abu-Assi, José María Gracia-Acuña, Ignacio Ferreira-González, Carlos Peña-Gil, Pilar Gayoso-Diz and José Ramón González-Juanatey

Circulation 2010, 121:2419-2426: originally published online May 24, 2010
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925594

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214
Copyright © 2010 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/121/22/2419>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2010/05/21/CIRCULATIONAHA.109.925594.DC1.html>

Interventional Cardiology

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

Emad Abu-Assi, MD; José María Gracia-Acuña, MD, PhD; Ignacio Ferreira-González, MD, PhD; Carlos Peña-Gil, MD, PhD; Pilar Gayoso-Diz, MD; José Ramón González-Juanatey, MD, PhD

Background—The Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) model provides a risk score that predicts the likelihood of major bleeding in patients hospitalized for non-ST-elevation acute myocardial infarction. The aim of the present work was to evaluate the performance of this model in a contemporary cohort of patients hospitalized for non-ST-elevation acute myocardial infarction in Spain.

Methods and Results—The study subjects were 782 consecutive patients admitted to our center between February 2004 and June 2009 with non-ST-elevation acute myocardial infarction. For each patient, we calculated the CRUSADE risk score and evaluated its discrimination and calibration by the C statistic and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, respectively. The performance of the CRUSADE risk score was evaluated for the patient population as a whole and for groups of patients treated with or without ≥ 2 antithrombotic medications and who underwent cardiac catheterization or not. The median CRUSADE score was 30 points (range, 18 to 45). A total of 657 patients (84%) were treated with ≥ 2 antithrombotic, of whom 609 (92.7%) underwent cardiac catheterization. The overall incidence of major bleeding was 9.5%. This incidence increased with the risk category: very low, 1.5%; low, 4.3%; moderate, 7.8%; high, 11.8%; and very high, 28.9% ($P < 0.001$). For the patients as a whole, for the groups treated with or without ≥ 2 antithrombotics, and for the subgroup treated with ≥ 2 antithrombotics who did or did not undergo cardiac catheterization, the CRUSADE score showed adequate calibration and excellent discriminatory capacity (Hosmer-Lemeshow $P > 0.3$ and C values of 0.82, 0.80, 0.70, and 0.80, respectively). However, it showed little capacity to discriminate bleeding risk in patients treated with ≥ 2 antithrombotics who did not undergo cardiac catheterization ($C = 0.56$).

Conclusions—The CRUSADE risk score was generally validated and found to be useful in a Spanish cohort of patients treated with or without ≥ 2 antithrombotics and in those treated with or without ≥ 2 antithrombotics who underwent cardiac catheterization. More studies are needed to clarify the validity of the CRUSADE score in the subgroup treated with ≥ 2 antithrombotics who do not undergo cardiac catheterization. (*Circulation*. 2010;121:2419-2426.)

Key Words: CRUSADE risk score ■ major bleeding ■ myocardial infarction

Hemorrhagic complications are the most common nonischemic complications encountered in patients with acute coronary syndrome (ACS). The frequency of major hemorrhaging oscillates between 2% and 9% across the spectrum of ACS without ST-segment elevation, largely depending on the definition and the type of treatment used, particularly the dose of antithrombotic agents prescribed and the invasive proce-

dures undertaken.¹⁻³ In ACS, major hemorrhaging is associated with a number of important risks such as death and (re)infarction.^{2,4,5} Determining the net benefit of aggressive treatment based on the administration of multiple antithrombotic therapies and invasive procedures in patients with ACS and estimating a priori the likelihood of hemorrhagic complications in relation to the treatment provided can be

Received November 23, 2009; accepted March 24, 2010.

From the Cardiology Department (E.A.A., J.M.G.-A., C.P.-G., J.R.G.-J.) and Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit (P.G.-D.), University Hospital, Santiago de Compostela, and Epidemiology Unit, Cardiology Department, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, and Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública, Spain (I.F.-G.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.109.925594/DC1>. Correspondence to Emad Abu-Assi, Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, Travesía A. Choupana, s/n Postal Code 15706, Spain. E-mail eabuassi@yahoo.es

© 2010 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925594

complicated by the lack of quantitative tools able to suggest which treatment strategy might be the most appropriate. Recently, the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) study researchers¹ developed a logistic model to estimate the patient's likelihood of having an in-hospital major bleeding event. The CRUSADE bleeding score considers baseline patient characteristics (female sex, history of diabetes, prior vascular disease), admission clinical variables (heart rate, systolic blood pressure, signs of congestive heart failure), and admission laboratory values (hematocrit, calculated creatinine clearance). This score was found to perform consistently across the postadmission treatment subgroups (eg, invasive care, use of antiplatelet and/or anticoagulants) in patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction (NSTEMI). The development of the CRUSADE score involved >80 000 patients recruited between 2001 and 2006 in >400 hospitals across the United States. However, given the differences in patient characteristics and medical assistance (ie, different health systems) resulting from geographic location,^{6,7} when such a model is to be used outside the environment in which it was created, it first needs to be validated for its new context; only then can users be sure that the scores provided are not misleading.^{8,9}

Clinical Perspective on p 2426

The aim of the present work was to assess the CRUSADE model in a contemporary Spanish cohort of patients with NSTEMI largely treated with a strategy of invasive coronary angiography and revascularization, checking its calibration and discriminatory capacity to determine whether it correctly predicts the likelihood of major bleeding.

Methods

Patients

Although this was a retrospective study, the demographic, clinical, and angiographic data, as well as data relating to management and in-hospital complications, were collected prospectively and recorded on a computer database for ACS patients admitted to our institution. To comply with the definition of major bleeding adopted by the CRUSADE registry, the lowest hematocrit values available for each patient were collected retrospectively. The study subjects were all patients consecutively admitted to our hospital with a definitive diagnosis of NSTEMI between February 2004 and June 2009. The initial cohort was made up of 855 patients. Those who died within 48 hours ($n=6$; 0.7%; none died of hemorrhage) were excluded. Twenty-seven patients (3.2%) were excluded because they were already being treated with oral anticoagulant drugs, a treatment strategy for which the CRUSADE model has not been tested. Forty of the 822 remaining patients (4.9%) were excluded because no CRUSADE scores or no information on major bleeding during hospitalization was available. The final cohort was therefore composed of 782 patients. They were treated according to the criteria of their attending physicians, following the assistance protocol for ACS approved by our unit, which is inspired by the clinical guidelines of the European Society of Cardiology.^{10,11} The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of our hospital.

Variables and Definitions

NSTEMI was defined as the presence of suggestive symptoms, including a serum cardiac troponin I concentration of ≥ 0.2 ng/dL measured with the Dimension and Flex kits (Siemens Healthcare

Diagnostics Inc, Newark, NJ) and/or dynamic changes in the ST segment (depression ≥ 1 mm or elevation lasting < 20 minutes) in ≥ 2 contiguous leads. Major bleeding was defined in line with the definition used in the CRUSADE study,¹ ie, intracranial bleeding, documented retroperitoneal bleeding, a fall in hematocrit of $\geq 12\%$ (baseline to nadir), or any red blood cell transfusion in which baseline hematocrit was $\geq 28\%$ or $< 28\%$ with clinically documented bleeding. In patients who underwent revascularization surgery, only major bleeding events that occurred before the intervention were taken into account. Renal clearance of creatinine was calculated with the Cockcroft-Gault formula.¹² The definition of prior vascular disease was also that adopted by the CRUSADE registry (prior stroke and/or peripheral artery disease).

Statistical Analysis

Quantitative variables were expressed as medians and interquartile ranges (IQRs); qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. The Mann-Whitney *U* test was used to compare quantitative variables; the χ^2 or Fisher exact test was used as required to compare qualitative variables. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare the median values recorded for the present subjects with those recorded for the CRUSADE cohort.

Calculation of the CRUSADE Score

The final CRUSADE score was calculated for each patient from the corresponding scores for the 8 prognostic variables it involves (see Appendix A in the online-only Data Supplement). Five categories of risk of major bleeding during hospitalization were established from the cutoff points and intervals defined by the CRUSADE researchers: very low, ≤ 20 points; low, 21 to 30; moderate, 31 to 40; high, 41 to 50; and very high, > 50 .

Calibration

The calibration of the model was assessed with the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test.¹³ This test is commonly used to validate models that have just been developed, but it is equally useful for validating (using an external database) existing logistic models such as the CRUSADE model. This test determines how closely the predicted event rate approximates the observed event rate over a range of scores. A significant value of *P* indicates a lack of fit.

The component variables of the model and the total risk score were entered into separate logistic regression models to test their association with major bleeding. The Hosmer-Lemeshow statistic obtained from regression modeling was used as an indicator of goodness of fit for the ability of the total score to predict major bleeding.

Discrimination

The discriminatory capacity of the CRUSADE score, a measure of its ability to distinguish between patients who will and who will not suffer in-hospital major bleeding, was determined by calculating the C statistic, which is equivalent to the area under the receiver-operating characteristic curve.¹⁴ A model with a C statistic > 0.70 is generally considered to have acceptable discriminatory capacity. Both the calibration of the model and its discriminatory capacity were assessed with respect to the entire patient population, the risk categories established, the patients receiving or not receiving ≥ 2 antithrombotic agents (antiplatelets such as aspirin or clopidogrel, anticoagulants, or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors), and those treated with ≥ 2 antithrombotic agents who did and did not undergo cardiac catheterization. After the predictive accuracy of the model in the total sample was analyzed, its performance was assessed including the 27 patients previously on oral anticoagulants therapy and those in the following subgroups: age ≥ 75 versus < 75 years and sex.

Significance was set at $P < 0.05$. All calculations were made with SPSS version 15.0 software (SPSS Inc, Chicago, Ill) and the BSDA and STATS libraries in the R Free software version 2.9.1.¹⁵

Table 1. Baseline Characteristics, Admission Data, and In-Hospital Course of the Present Cohort and the Derivation Cohort of the CRUSADE Study

	Patients (n=782)	CRUSADE Study (n=71 277)	P
Demographic data and medical history			
Age, y	69 (59–76)	67 (56–79)	0.002
Weight, kg	75 (68–85)	81.2 (68–95.3)	<0.001
Women, % (n)	209 (26.7)	39.8	<0.001
Hypertension, % (n)	68 (524)	70.5	0.14
Diabetes mellitus, % (n)	35.5 (279)	32.7	0.2
Prior vascular disease, % (n)*	19.8 (155)	18.4	0.34
Current smoker, % (n)	25.5 (199)	28.4	0.08
Hyperlipidemia, % (n)	50.5 (395)	52	0.4
Prior AMI, % (n)	25.3 (198)	28.1	0.09
Prior coronary revascularization, % (n)	29.8 (233)	39.2	<0.001
Prior congestive heart failure, % (n)	13.6 (106)	16.1	0.07
Admission data			
Heart failure, % (n)	23.3 (182)	22.9	0.8
Heart rate, bpm	77 (66–90)	83 (70–98)	<0.001
Systolic blood pressure, mm Hg	136 (120–154)	144 (124–165)	<0.001
Baseline hematocrit, %	40.3 (36.8–43.3)	40.7 (36.5–44.2)	0.19
Creatinine clearance, mL/min†	72.9 (49–96.6)	70.3 (43.8–101.9)	0.11
ST depression, % (n)‡	36.5 (286)	27.4	<0.001
Risk categories (score), % (n)			0.005
Very low (≤ 20)	33.6 (263)	28	
Low (21–30)	17.6 (138)	18	
Moderate (31–40)	16.5 (129)	16.5	
High (41–50)	14.1 (110)	15.7	
Very high (> 50)	18.2 (142)	21.8	
In-hospital events and management			
Mortality, % (n)	5.1 (40)	2.7	<0.001
Major bleeding, % (n)	9.5 (74)	9.4	0.97
Heart failure, % (n)	8.7 (68)	7.4	0.23
Cardiogenic shock, % (n)	2.7 (21)	2	0.21
Antithrombotics, % (n)			
<2	16 (125)	10.4	<0.001
≥ 2	84 (657)	89.6	
Cardiac catheterization, % (n)	92.3 (722)	89	0.004
Coronary revascularization, % (n)	71.6 (560)	73.4	0.27

AMI indicates acute myocardial infarction. Quantitative variables are expressed as medians (IQRs).

*Referring to a history of cerebrovascular disease and/or peripheral artery disease.

†Creatinine clearance was calculated with the Cockcroft-Gault formula.

‡Includes 37 patients (4.7%) with a transient ST-segment elevation.

Results

Baseline Characteristics

Table 1 shows the differences between the present patients and those used to develop the original CRUSADE model. The values of 3 of the 8 variables involved in the final score differed significantly between the present and the CRUSADE populations: sex (26.7% compared with 39.8% women; $P < 0.001$), heart rate (77 bpm [IQR, 66 to 90 bpm] compared with 83 bpm [IQR, 70 to 98 bpm]; $P < 0.001$), and systolic blood pressure at admission (136 mm Hg [IQR, 120 to

154 mm Hg] compared with 144 mm Hg [IQR, 124 to 165 mm Hg]; $P < 0.001$). The values and distribution of the remaining prognostic variables included in the CRUSADE score were similar.

Distribution of Patients in the Different Risk Categories

The median CRUSADE score calculated from the scores for the 8 variables was 30 points (IQR, 18 to 45; range, 1 to 86 points). The distribution of patients across 3 of the 5 risk categories was similar to that observed in the CRUSADE

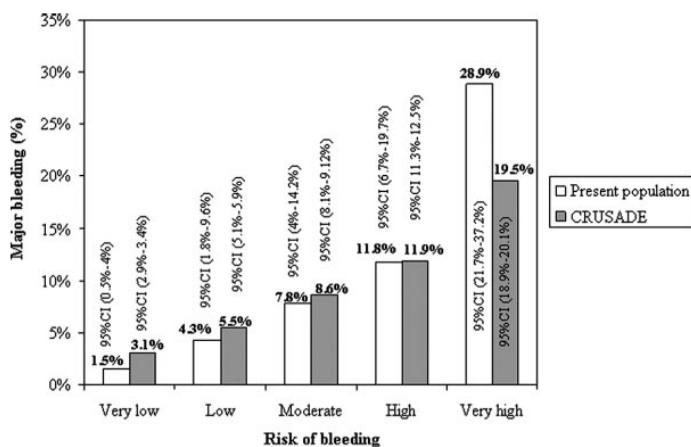


Figure 1. Incidence of major bleeding in the 5 risk categories in the present and CRUSADE studies ($P \leq 0.01$ for all comparisons across the 5 categories in the present cohort; $P \leq 0.001$ in the CRUSADE study).

study. However, in the present study, 33.6% and 18.2% of patients belonged to the very low and very high categories, respectively, compared with 28% and 21.8% in CRUSADE (Table 1).

Patient Management and In-Hospital Events

Patient management and the in-hospital events recorded are given in Table 1. In total, 657 patients (84%) were treated with ≥ 2 antithrombotics. The proportion of cardiac catheterization was higher than that observed in the CRUSADE study (92.3% compared with 89.0%; $P=0.004$). However, the in-hospital revascularizations were similar to those recorded in CRUSADE (71.6% compared with 73.4%; $P=0.27$).

Forty patients (5.1%) died in hospital. The mortality rate of patients who suffered major bleeding was higher than that of patients who suffered no such event (17.6% compared with 3.8%; $P<0.001$). The same was true for the rates of heart failure (25.5% compared with 4.1%; $P<0.001$) and cardiogenic shock (5.4% compared with 1%; $P<0.001$). Thirty-five women (16.7%) suffered a major bleeding event compared with 39 men (6.8%; $P<0.001$).

Incidence and Causes of Major Bleeding

The overall incidence of major bleeding was 9.5%. The incidence of bleeding showed a consistent gradient of risk across the 5 risk categories (Figure 1). The patients treated with ≥ 2 antithrombotics (657, 84%) had an incidence of major bleeding of 9.7% compared with 8% in those treated with < 2 antithrombotics. The incidence of major bleeding stratified by risk category and treatment group (with or without ≥ 2 antithrombotics) was incremental (Appendix B in the online-only Data Supplement). Cardiac catheterization was performed in 609 patients (92.3%) treated with ≥ 2 antithrombotics, of whom 60 (9.9%) suffered major bleeding. In addition, the rate of major bleeding in patients treated with ≥ 2 antithrombotics who underwent cardiac catheterization increased with increasing risk category (1.4%, 3.8%, 9.2%, 14.4%, and 30.7% for the very low, low, moderate, high, and very high risk categories, respectively; $P<0.01$ for all comparisons). Four of the 48 patients (8.3%) treated with ≥ 2 antithrombotics who did not undergo an invasive approach suffered major bleeding (all in the very high risk category).

The proportions seen for the components defining major bleeding (nonexclusive) according to the CRUSADE study were 41.2%, 52.7%, 17.6%, 1.4%, and 2.7%, respectively, for a fall in hematocrit of $\geq 12\%$, any red blood cell transfusion in which the baseline hematocrit was $\geq 28\%$, any in which the baseline hematocrit was $< 28\%$ in the presence of clinically documented bleeding, and intracranial and retroperitoneal hemorrhage.

Calibration and Discrimination

The calibration of the model was excellent for the patients as a whole, for the groups treated with or without ≥ 2 antithrombotics, in those treated with ≥ 2 antithrombotics who underwent cardiac catheterization, in both sexes, and regardless of whether the patients were ≥ 75 years of age (Table 2). In the subgroup of patients treated with ≥ 2 antithrombotics who did not undergo cardiac catheterization ($n=48$, 6.1%), the observed rate of major bleeding was of 8.33% (4 of 48 patients) with a predicted rate of 5.56%. The major bleeding predicted by the model closely approximated the observed values in 4 of the 5 risk categories. Major bleeding was underestimated in the patients in the very high risk category, but the number was small (2.7%; Figure 2). The model showed adequate discriminatory capacity for the patients as a whole ($C=0.82$; 95% confidence interval [CI], 0.770 to 0.867; Figure 3). It also showed good discriminatory power for the groups treated with antithrombotics ($C=0.80$; 95% CI, 0.749 to 0.854 for those treated with ≥ 2 antithrombotics; and $C=0.70$; 95% CI, 0.524 to 0.875 for the group receiving < 2 antithrombotics). For the subgroup of patients treated with ≥ 2 antithrombotics who underwent cardiac catheterization, the C value was 0.80 (95% CI, 0.742 to 0.852). The model also had good discriminatory capacity in both sexes ($C=0.77$; 95% CI, 0.688 to 0.842 for men; and $C=0.75$; 95% CI, 0.669 to 0.823 for women; Table 2). However, for the subgroup receiving ≥ 2 antithrombotics who did not undergo an invasive approach, the discriminatory capacity of the model was poor ($C=0.56$; 95% CI, 0.210 to 0.915).

Of the 27 patients excluded because they were already treated with oral anticoagulant, 4 (14.8%) suffered major bleeding. At admission, the median value of the international

Table 2. Calibration and Discriminatory Capacity of the CRUSADE Score With Respect to the Entire Study Population and the Different Groups Established

	n	Major Bleeding Observed, %	Major Bleeding Predicted, %	HL <i>P</i>	C Statistic (95% CI)
Total population	782	9.5	8.6	0.6	0.82 (0.770–0.867)
≥2 Antithrombotics	657	9.7	8.8	0.9	0.80 (0.749–0.854)
<2 Antithrombotics	125	8	7.4	0.3	0.70 (0.524–0.875)
≥2 Antithrombotics and cardiac catheterization	609	9.9	8.9	0.9	0.80 (0.742–0.852)
≥2 Antithrombotics but no cardiac catheterization	48	8.3	5.6	0.2	0.56 (0.210–0.915)
Women	209	16.7	13.9	0.4	0.75 (0.669–0.823)
Men	573	6.8	6.3	0.4	0.77 (0.688–0.842)
Age ≥75 y	257	14.5	13.5	0.71	0.80 (0.752–0.854)
Age <75 y	525	7	5.7	0.55	0.81 (0.762–0.861)

HL indicates Hosmer-Lemeshow.

normalized ratio was 2.3 (IQR, 2.0 to 3.5). When the model was rerun with these 27 patients included, the main result was almost unchanged, with a C statistic of 0.79 (95% CI, 0.753 to 0.851).

Table 3 shows the differences between the odds ratios for major bleeding reported in CRUSADE and the respective odds ratios in our study using a multivariable model with the CRUSADE component variables. In our validation cohort, every component variable of the CRUSADE risk score except systolic blood pressure ≥180 mm Hg at admission was independently associated with major bleeding.

Discussion

In the present study, a validation of the CRUSADE score for predicting major bleeding in a contemporary cohort of Spanish patients with NSTEMI is reported. In general, its results show that the major bleeding rate predicted by the models closely approximated the observed rate. Similarly, the model had excellent discriminatory capacity overall. Moreover, the results were consistent when the study population was stratified according to advanced age and sex, considering that the rate of some of these population characteristics differed from those in CRUSADE cohort.

Given the importance of female sex in major bleeding, as reported in CRUSADE and earlier studies,^{1,4,16} the validation analysis of the model was performed in both men and women. Despite the smaller proportion of women in the present study compared with CRUSADE, neither the discriminatory capacity nor the calibration of the model was affected when stratified by sex. Similarly, in agreement with other contemporary Spanish ACS registries,¹⁷ the average age in our population was higher than in the CRUSADE cohort. Despite this difference and considering that this variable was not retained in the final CRUSADE model, the present study shows that one can robustly predict major bleeding in NSTEMI patients regardless of whether they are ≥75 years of age. Although not reported, it is likely that renal dysfunction, a condition highly correlated with older age, could account for much of the age-related bleeding risk. In this study and regardless of whether this hypothesis is completely or partially true, the accuracy of the model was not reduced in these 2 subgroups of patients.

The discriminatory performance in the subgroup of patients treated with ≥2 antithrombotics who did not undergo cardiac catheterization was poor. This finding may be related to the low rate of patients with this condition (n=48). Perhaps

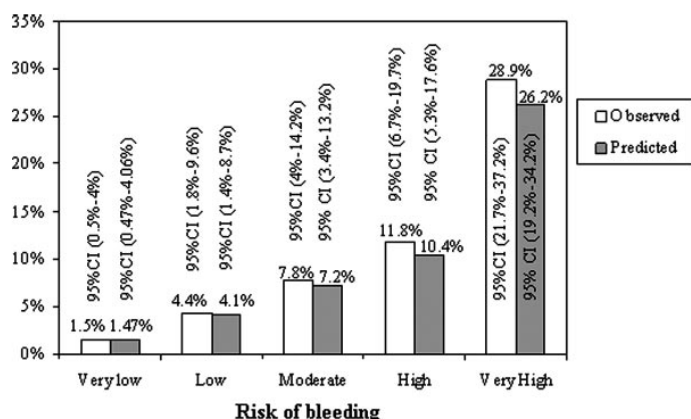


Figure 2. Observed vs predicted major bleeding across the 5 risk categories established from the CRUSADE score. *P* of Hosmer-Lemeshow goodness of fit was 0.73, 0.89, 0.35, 0.40, and 0.51 for the very low, low, moderate, high, and very high risk strata, respectively.

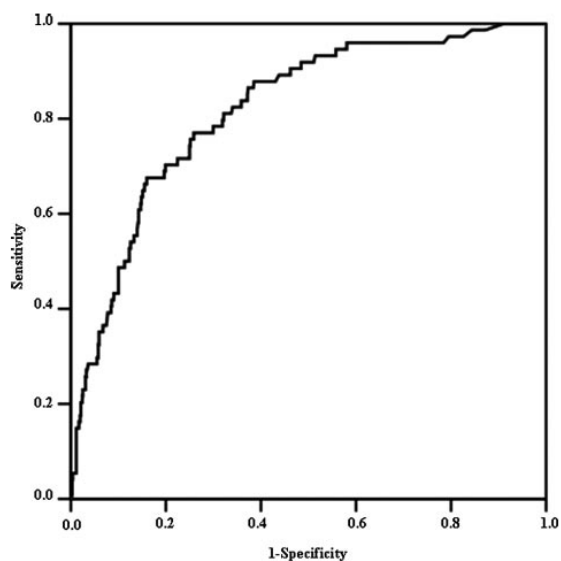


Figure 3. Receiver-operating characteristic curve for predicting in-hospital major bleeding by the CRUSADE risk score (C statistic, 0.82; 95% CI, 0.770 to 0.867; $P < 0.001$).

for the same reason in the CRUSADE study, the discriminatory capacity of the score for patients of this particular subgroup was also rather modest ($C = 0.68$). However, in the remaining subgroups of patients, relative to the antithrombotic treatment and catheterization management, the discriminatory capacity of the model seen in the present work agrees with that obtained in the original CRUSADE study.¹ With regard to oral anticoagulation, although the discriminatory accuracy of the model was unchanged when it was rerun in a sensitivity analysis including the patients on this therapy ($C = 0.79$ compared to 0.82; $P = 0.18$), this result should be taken with caution given the small number of patients in this subgroup.

The variable systolic blood pressure ≥ 180 mm Hg at admission was the only one not associated with major

Table 3. Comparison of Values of Odds Ratio (95% CI) for Major Bleeding Predictors Reported by CRUSADE and the Corresponding Values Obtained in the Present Study

Predictors	CRUSADE	Present Population
Baseline hematocrit $< 36\%$ (vs $\geq 36\%$)	2.28 (2.11–2.46)	2.25 (1.28–3.88)
Creatinine clearance (per 10-mL/min decrease)*	1.12 (1.10–1.13)	1.28 (1.14–1.44)
Heart rate (per 10-bpm increase)	1.08 (1.07–1.10)	1.01 (1.009–1.02)
Congestive heart failure at presentation	1.23 (1.15–1.31)	1.98 (1.13–3.46)
Female sex	1.31 (1.23–1.39)	1.70 (1.005–2.87)
Systolic blood pressure ≤ 110 mm Hg (vs 110–180 mm Hg)	1.26 (1.16–1.36)	1.88 (1.04–3.43)
Systolic blood pressure ≥ 180 mm Hg (vs 110–180 mm Hg)	1.24 (1.14–1.35)	0.98 (0.40–2.57)
Prior vascular disease	1.19 (1.12–1.27)	1.81 (1.20–3.02)
Diabetes mellitus	1.16 (1.10–1.23)	1.67 (1.06–2.89)

*Creatinine clearance was calculated with the Cockcroft-Gault formula.

bleeding in the multivariate analysis. The adequate control of systolic blood pressure in the present cohort during the postadmission period may have limited the association between higher systolic blood pressure and risk of major bleeding, but no information on this point was recorded.

Patient Management and In-Hospital Events

Although compared with the CRUSADE cohort our population had a higher rate of patients treated with ≥ 2 antithrombotic drugs and a higher rate of cardiac catheterizations, the rate of major bleeding in our study was very similar to that in CRUSADE (9.5% versus 9.4%). Major bleeding event rate was higher among those patients on ≥ 2 antithrombotic drugs (9.75% versus 8%), similar to that reported in CRUSADE (8.2% versus 6.9%), and it was especially high among those on ≥ 2 antithrombotic drugs who underwent cardiac catheterization (9.9%), with a rate different from that reported in CRUSADE for this subgroup (6.9%). In any case, the observation that the incidence of major bleeding increased with the CRUSADE score was consistent for the patient population as a whole and across all the groups, in agreement with observations by the CRUSADE researchers.

As expected, adverse cardiovascular events correlated well with major bleeding events. Thus, the rate of in-hospital heart failure and cardiogenic shock was greater among those who suffered major bleeding than among those who did not, similar to that observed in CRUSADE.¹ In addition, in-hospital mortality was almost 5 times higher among patients who suffered major bleeding, a finding also similar to that observed in CRUSADE.¹ Although the incidence of in-hospital death in our cohort doubled that recorded in CRUSADE (5.1% compared with 2.7%), this value agrees with that recorded in other registries.^{17,18} The higher age of those patients with high comorbidity rates such as diabetes and peripheral vascular disease might explain, at least in part, the higher in-hospital mortality in the present study.

The performance of the model was good in most of the analyses undertaken despite some differences between the original derivation cohort of CRUSADE and the present population. This is not surprising considering that the CRUSADE score was developed from a cohort of “real-life” patients from hundreds of hospitals, thus reflecting different practice patterns, which makes its generalizability considerably high and consequently supports the validity of the CRUSADE score in many different contexts. In addition, most of variables involved in the CRUSADE model have clearly been shown to be powerful independent bleeding risk factors in many different scenarios,^{4,11,19} which was also the case in the present population, except for systolic blood pressure ≥ 180 mm Hg at admission.

Clinical Implications

The widespread use of aggressive management in patients with NSTEMI in recent years, involving multiple antithrombotic therapies and invasive procedures, has been accompanied by a significant increase in the incidence of bleeding, sometimes leading to serious complications and even death. The use of the CRUSADE score in this scenario can accurately identify those patients with a high likelihood of major

bleeding, which may help physicians balance the benefits and risks of using these therapeutic strategies and thus select the most appropriate antithrombotic regimen. Furthermore, accurate assessment of the baseline bleeding risk with the CRUSADE score may be useful in the selection of both the optimal choice of antiplatelet treatment and those strategies that appear to reduce the risk of bleeding in NSTEMI ACS patients.^{2,20–22} The CRUSADE score could be also useful if new anticoagulant therapies such as bivalirudin and fondaparinux are considered in this setting. Although these anticoagulants have demonstrated an antiischemic efficacy similar to that of standard therapy but with lower bleeding rates,^{23–25} the experience accumulated with them is by far much less important than with heparin, and their cost-effectiveness is still open to question.^{26–29} Thus, before the widespread use of these new agents in NSTEMI patients, the CRUSADE score can be a useful tool to properly select those patients at risk of bleeding who presumably may benefit more from these therapies. Ideally, a consideration of bleeding risk/clinical benefit balance should be included in clinical recommendations and guidelines for the treatment of ACS. The CRUSADE score might prove to be a good candidate instrument for assessing such a balance.

Study Limitations

The sample size is a critical limitation in this study, particularly with respect to the validity of the model in the subgroup treated with ≥ 2 antithrombotic drugs who did not undergo cardiac catheterization. A study with a larger sample size and more registered events (major bleeding) would provide more power. Another limitation of the study is its single-center nature. Only patients admitted to our unit, which is equipped to perform coronary angiography and coronary revascularizations, were included; the applicability of the present results should therefore be viewed with caution in centers with other types of populations and medical facilities. However, single-center studies offer the advantage of evaluating homogeneous populations and care processes, unlike multicenter studies, which often differ in the availability of their logistical resources and management habits. Finally, one of the limitations of any risk score is that although it may discriminate well at the group level, it may not necessarily discriminate well at the individual level.³⁰

Conclusions

The CRUSADE risk score for the prediction of in-hospital major bleeding in patients hospitalized for NSTEMI was assessed and generally validated in this study. In our population, it would appear to be good practice to include the CRUSADE score in reports on patients hospitalized for NSTEMI. However, more studies are needed to clarify the validity of the CRUSADE score in the subgroup treated with ≥ 2 antithrombotic drugs who do not undergo cardiac catheterization.

Acknowledgment

We greatly appreciate the editing support of Gaietá Permenyer-Miralda, MD, PhD, in the preparation of this article.

Disclosures

None.

References

- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander K. 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.
- Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1193–1204.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774–782.
- 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.
- Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:1200–1206.
- Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes: variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23:1177–1189.
- Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, Spencer F, Budaj A, Dabbous OH, Gore JM, for the GRACE Investigators. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1414–1424.
- 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;54:1209–1227.
- Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006;92:1752–1759.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809–1840.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:1598–1660.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41.
- 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.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29–36.
- R Development Core Team (2009). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Available at: <http://www.R-project.org>. Accessed November 1, 2009.
- Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, Lincoff AM, Stone GW. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J*. 2007;28:1936–1945.
- Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cufiàt J, Civeira E, Arós F, Rodríguez JJ, Sánchez PL, Bueno H, for the MASCARA study research team. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo, Registro Actualizado) study: general findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803–816.

18. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KA, Gore JM. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol.* 2004;93:288–293.
19. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:e148–e304.
20. Rao RV. Strategies to reduce bleeding among patients with ischemic heart disease treated with antiplatelet therapies. *Am J Cardiol.* 2009;104:60C–63C.
21. White HD. Strategies to minimize bleeding complications of percutaneous coronary intervention. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:273–278.
22. Rao SV, Ou FS, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, Peterson ED. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv.* 2008;1:379–386.
23. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203–2216.
24. Stone GW, Witzensichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2218–2230.
25. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464–1476.
26. Maxwell CB, Holdford DA, Crouch MA, Patel DA. Cost-effectiveness analysis of anticoagulant strategies in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother.* 2009;43:586–595.
27. Huston SA, Hawkins D. Pharmacoeconomics of anticoagulant in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Curr Pharmaceutical Design.* 2008;14:1197–1204.
28. Pinto DS, Stone GW, Shi C, Dunn ES, Reynolds MR, York M, Walczak J, Berezin RH, Mehran R, McLaurin BT, Cox DA, Ohman EM, Lincoff AM, Cohen DJ, for the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Investigators. Economic evaluation of bivalirudin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibition versus heparin with routine glycoprotein IIb/IIIa inhibition for early invasive management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1758–1768.
29. Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, Palmer S, Ormanidhi O, Bakhai A, Flather M, Steg PG, Mehta SR, Weintraub W. Fondaparinux versus enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J.* 2009;157:845–852.
30. Schuster DP. Predicting outcome after ICU admission: the art and science of assessing risk. *Chest.* 1992;102:1861–1870.

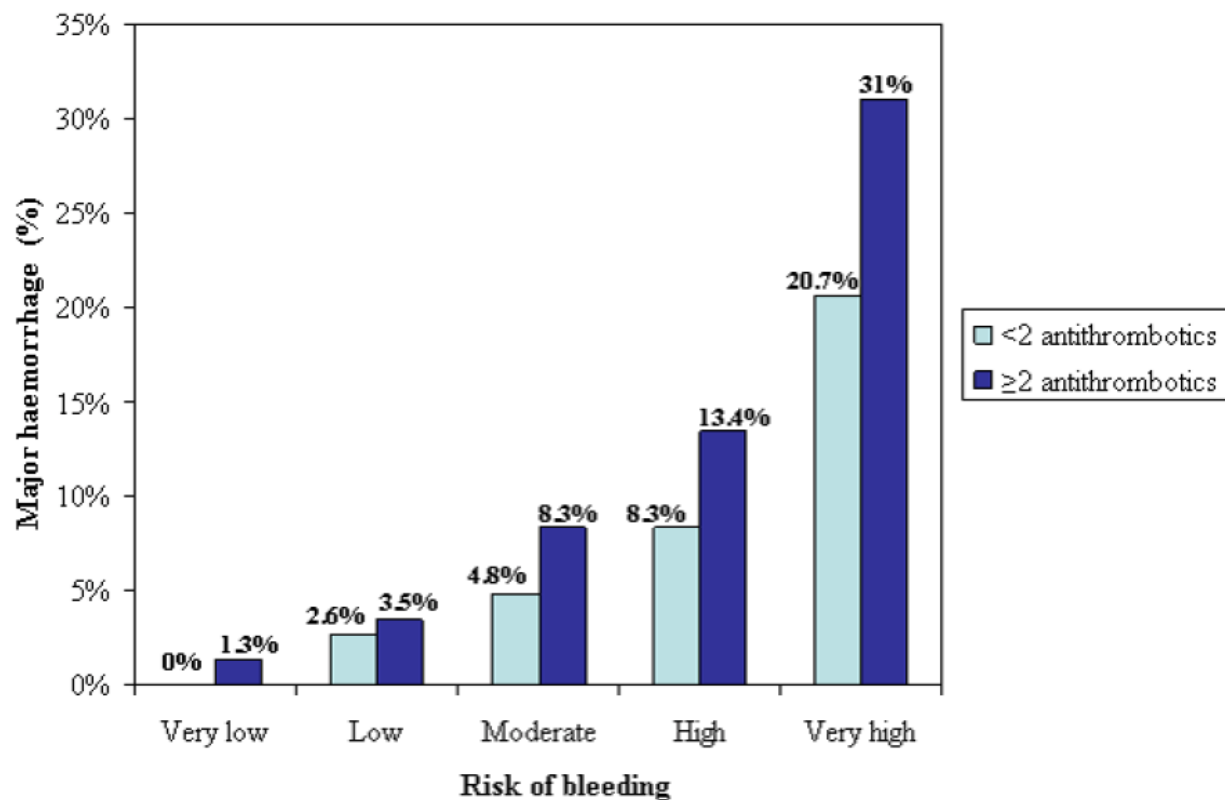
CLINICAL PERSPECTIVE

The current guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction stress the importance of balancing antithrombotic and interventional therapies with therapeutic risk and urge special attention in groups at high bleeding risk, including women and the elderly. However, determining the net benefit of aggressive treatment in this setting can be complicated because of the lack of quantitative tools able to suggest which treatment strategy might be the most appropriate. The Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines (CRUSADE) score, which involves variables obtained upfront, was found to perform well in the test population. Testing risk scores in a completely independent data set provides a rigorous test of their utility and should be undertaken before its widespread use is recommended. Using data from >700 patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction admitted to a single Spanish center, we found that this model performs well for most patients except those treated with >2 antithrombotics who do not undergo cardiac catheterization. The CRUSADE score had excellent capacity in discriminating between high- and low-risk patients (C statistic, 0.82). Moreover, we have established that the CRUSADE risk model maintained its performance even when the study population was stratified by subgroups of age (≥ 75 versus < 75 years) (C statistic, 0.80 and 0.81, respectively). The major bleeding predicted by the model closely approximated that observed in this study. Validation of risk models within the population to which they are to be applied is essential. Only then can physicians and healthcare providers be reassured of the performance of the models and subsequently their applicability for risk stratification.

1. Supplemental Figures (Appendices)

Predictor	Score
Baseline hematocrit (%)	
<31	9
31-33.9	7
34-36.9	3
37-39.9	2
≥40	0
Creatinine clearance (mL/min)*	
≤15	39
>15-30	35
>30-60	28
>60-90	17
>90-120	7
>120	0
Heart rate (bpm)	
≤70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥121	11
Sex	
Men	0
Women	8
Congestive heart failure at admission	
No	0
Yes	7
Prior vascular disease‡	
No	0
Yes	7
Diabetes mellitus	
No	0
Yes	6
Systolic blood pressure (mm Hg)	
≤90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥201	5

Appendix A. Algorithm used to determine the risk score of CRUSADE in-hospital major bleeding. *Creatinine clearance was estimated with the Cockcroft-Gaut formula. †Prior vascular disease was defined as history of peripheral artery disease or prior stroke. Adapted from Subherwal S et al.¹.



Appendix B. Incidence of major bleeding in the five risk categories in patients treated with <2 vs ≥2 antithrombotics drugs. $p < 0.01$ within each of the 2 strata.

CAPÍTULO VII

Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non anticoagulated patients with atrial fibrillation

Int J Cardiol. 2011 Nov 19.

doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.096

CAPÍTULO VII



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation

E. Abu-Assi*, F. Otero-Raviña, G. Allut Vidal, A. Coutado Méndez, L. Vaamonde Mosquera, M. Sánchez Loureiro, M.C. Caneda Villar, J.M. Fernández Villaverde, F.J. Maestro Saavedra, J.R. González-Juanatey and on behalf of *Grupo Barbanza* researchers¹

Hospital Clínico de Santiago de Compostela, Cardiology department, A choupana s/n, Postal code: 15706, A Coruña, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 April 2011

Received in revised form 22 July 2011

Accepted 18 October 2011

Available online xxxxx

Keywords:

Atrial fibrillation
Thromboembolism
Stroke
Risk stratification

ABSTRACT

Background: The risk of thromboembolic (TE) complications in atrial fibrillation (AF) patients is not homogeneous. Risk schemes can help target anticoagulant therapy for patients at highest risk of TE complications. **Objectives:** To test the predictive ability of 4 risk schemes: The Framingham, the 8th ACCP, the ACC/AHA/ESC 2006, and the CHA₂DS₂-VASc.

Methods: 186 patients with non-valvular AF and off anticoagulant therapy were included. All subjects who experienced a stroke, transient ischemic attack, or peripheral embolism were identified. Each schema was divided into low, intermediate, and high-risk categories. Discrimination was assessed via the c-statistic.

Results: We identified 10 TE events that occurred during 668 person-years off anticoagulation therapy. All risk schemes had fair discriminating ability (c-statistic ranged from 0.59 [for CHA₂DS₂-VASc] to 0.73 [for Framingham]). The proportion of patients assigned to individual risk categories varied widely across schemes. CHA₂DS₂-VASc categorized the fewest patients into low and intermediate-risk categories, whereas the Framingham schema assigned the highest patients into low-risk strata. There were no TE events in the low and intermediate-risk categories using CHA₂DS₂-VASc, whereas the most schemes assigned patients into intermediate-risk category had an event rate ranging from 2.5 (ACC/AHA/ESC and 8th ACCP schemes) to 6% (Framingham). The negative predictive value of TE events was of 100% for the no high-risk patients using CHA₂DS₂-VASc.

Conclusions: Compared to ACC/AHA/ESC, 8th ACCP, and Framingham, CHA₂DS₂-VASc risk stratification schema may be better in discriminating between patients at a low and intermediate risk of TE complications.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Non-valvular atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac rhythm disorder with significant burden of stroke and other thromboembolic (TE) complications that are associated with substantial risk of mortality and morbidity. The prevention of TE complications is the cornerstone of AF management. Anticoagulant (ACO) therapy with vitamin K antagonists such as warfarin can substantially reduce the risk of AF-related TE complications [1,2]. However, the risk of stroke and thromboembolism in AF is not homogeneous, and better ways to predict AF-related TE complications are clearly needed to optimize the

use of ACO therapy, both to prevent the overuse of this therapy in patients with low absolute risks of TE complications and to target its use those patients who would most greatly benefit [3–5]. Based on stroke risk factors, many risk stratification schemes have been developed in order to categorize a patient's risk of stroke and aid decisions regarding the most appropriate thromboprophylaxis [6–10]. However, the problem with the current TE complications risk stratification schemes is that, when applied to the same cohort of patients, the absolute stroke rates by risk group and the percentage of patients categorized as low, intermediate or high risk would vary considerable depending upon which risk stratification scheme is employed [11]. Thus, the choice of a particular scheme may influence the recommendation of the ACO therapy for individual patients. Given that the consequences of ischemic stroke can be devastating, it is reasonable to choose a risk schema that set treatment thresholds for ACO at fairly

* Corresponding author at: Hospital Clínico de Santiago de Compostela, Cardiology department, A choupana s/n, Postal code: 15706, A Coruña, Spain. Tel: +34 981 950774; fax: +34 981 950778.

E-mail address: eabuassi@yahoo.es (E. Abu-Assi).

¹ See Appendix 1 for a complete listing of AFBAR study researchers.

low absolute risks. The new European guidelines for the management of AF [1] recommend the use of the recently developed CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65–74 years, and Sex [female]) scoring system, which although has demonstrated, in the validation cohort from the Euro Heart Survey, modest improvement in identifying high-risk patients, the score was able to categorize patients as low risk those who were “truly low risk” being free of TE events at 1 year [12].

However, given the differences that geographic location entails in patient characteristics and medical assistance (i.e., different health systems), when any risk algorithm is to be used outside the environment in which it was created it needs first to be validated for its new context; only then can users be sure that the scores provided are not misleading.

The aim of the present work was to assess the predictive ability of four contemporary stroke risk schemes (Framingham (2003) [8], the American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC) 2006 guidelines risk score [9], the 8th American College of Chest Physicians (8th ACCP) [10], and the recently developed CHA₂DS₂-VASc scoring system [12]) in stratification risk of AF-related TE complications in a real world non-anticoagulated cohort of patients with non-valvular AF.

1. Methods

1.1. Patients

The AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza area) was a prospective study that has been described in detail previously [13]. Briefly, AFBAR was carried out by a team of Primary Care physicians in a single health-service area of Galicia, north-western Spain. AFBAR had aimed to describe the natural history of AF in an unselected population attending by primary care services, and treated at the discretion of their attending physicians. Each physician had enrolled all his/her patients with AF, aged > 18 years, during a 3-month period (from Jan-2008 to Apr-2008). All patients had signed a consent form, and the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a *priori* approval by the institution's human research committee. The cohort was followed-up through January 2011, a median follow-up was of 33.5 months (interquartile range 28.4 to 34.3 months). Patients' demographic and clinical data, such as previous cardiovascular events and other comorbidities, treatment, and AF complications during follow-up, were ascertained from the patients' clinical interview and hospital records. AFBAR was made of 798 patients. For the purpose of the present study, patients with mitral valve stenosis or valvular surgery, or on ACO therapy at study entry, were excluded. Therefore, the final cohort of this study was made of 186 patients who were on antiplatelet treatment or on not antithrombotic therapy at all.

1.2. Variables and definitions

Diagnosis of stroke or TIA required an acute neurological deficit lasting approximately 24 h, respectively, which could not be explained by other causes (haemorrhage, trauma, infection, etc.) and with at least 1 image test (computed tomography or magnetic

resonance) compatible with the diagnosis, as well as confirmation from a neurologist. A diagnosis of peripheral embolism was defined as TE outside the brain, heart, eyes, and lung, as clinically compatible, and an embolus identified by vascular ultrasound, examination during surgery, or anatomopathological findings, always with the confirmation of a vascular surgeon. In patients who suffered more than 1 embolic event, only the first event was considered for the purpose of the analysis.

1.3. Risk stratification schemes

Each of the 4 risk stratification system (Table 1) was constructed to assign patients to low, intermediate, and high thromboembolism risk categories, consistent with previous studies [10–21,12].

1.4. Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD); qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. The Student *t* test was used to compare quantitative variables; the χ^2 or Fisher exact test was used as required to compare qualitative variables. Given the length time of follow-up, statistical analysis had to take time at risk into account. Because the aim of the present study was to determine the comparative utility of TE risk schemes for the purpose of informing anticoagulant therapy decision making, we only included TE events that occurred off ACO therapy. For all investigated risk stratification schemes, TE rate per patient-years of follow-up were estimated after stratification of patients into categories of low, intermediate, and high risk. Each classification scheme was entered into separate Cox regression models to test their association with TE complication. The *c*-statistic, a measure of the area under the receiver-operating characteristic curve, quantified the predictive validity of the classification schemes and tested the hypothesis that these schemes performed significantly better than chance (indicated by a *c*-statistic > 50%).

The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology [14].

2. Results

2.1. Patient characteristics

A total of 661 person-years of follow-up among patients with AF not taking ACO therapy were available for analysis. The mean age of patients at study entry was 74 [11] years, 50.8% were female, and 98.1% had at least 1 clinical risk factor for TE complications (Table 2).

At study entry, 81.6% of AFBAR patients were on antiplatelet therapy. During the follow-up period, we identified 10 TE events (9 ischemic strokes or TIA and 1 peripheral emboli), for an overall rate of 2.2 per 100 person-years.

2.2. Comparison of the classification schemes

The proportion of AF patients categorized as at low risk varied considerable across the risk schemes. The CHA₂DS₂-VASc schema

Table 1
Risk stratification schemes used to predicted thromboembolism in atrial fibrillation.

Risk schema	Low risk	Intermediate risk	High risk
Framingham (2003) ⁸	Score 0–7	Score 8–15	Score 16–31
ACC/AHA/ESC guidelines (2006) ⁹ (score = 0 points)	No risk factors		
(score = 1 point)	Age ≥ 75 years or hypertension, or heart failure, or LVEF $\leq 35\%$, or diabetes		
(Score = > 1points)	Previous stroke/TIA/embolism, or ≥ 2 moderate risk factors		
8th ACCP guidelines (2008) ¹⁰	No risk factors	Age > 75 years, or hypertension, or moderate/severe impaired LVEF and/or heart failure, or diabetes	Previous stroke, TIA or embolism, or ≥ 2 moderate risk factors.
CHA ₂ DS ₂ -VASc (2010) ¹² (Score = 0 points)	No risk factors		
(Score = 1 point)	One “clinically relevant non-major risk factors: heart failure/LVEF $\leq 40\%$, hypertension, diabetes, vascular disease, female gender, age 65–74 years		
≥ 2 “clinically relevant non-major” risk factors (Score = > 1 points)	One “major” risk factors: previous stroke/TIA/embolism, or age ≥ 75 years		

Please cite this article as: Abu-Assi E, et al, Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation, Int J Cardiol (2011), doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.096

classified the fewest patients as low risk (3.2%). In contrast, the Framingham risk schema classified 32.8% as low risk (Table 3). There was also substantial variation in the proportion of patients considered as at high risk, which ranged from 12.4% of the cohort using the Framingham risk schema to as high as 83.9% using CHA₂DS₂-VASc. Agreement between schemes varied from poor (weighted κ -value of 0.1 for CHA₂DS₂-VASc vs. Framingham) to excellent (weighted κ -value of 0.96 for the ACC/AHA/ESC and the 8th ACCP classification schemes). The observed rates in all risk schemes increased monotonically from low- to high-risk categories, but the TE event rates in individual risk categories varied across the 4 schemes (Table 3).

2.3. TE complication rate according to predicted risk across classification schemes

None of the patients categorized as low risk using the 4 schemes had TE episodes.

The distribution of TE events in the intermediate-risk categories using the ACC/AHA/ESC 2006, and the 8th ACCP classification schemes was similar, with an observed event rate of 3.4%, and 3.2% respectively, whereas this rate was of 5.9% when the Framingham schema was used. There were no events in the CHA₂DS₂-VASc intermediate-risk category; that is, all events occurred in the group of patients classified as high risk when the CHA₂DS₂-VASc schema was used.

All risk schemas, excepting for the Framingham schema, had a modest ability to separate patients into risk categories that corresponded to different rates of TE complications, which was reflected in the c-statistic values which ranging from 0.59 for CHA₂DS₂-VASc to ~0.62 for the ACC/AHA/ESC 2006 and 8th ACCP schemes (Table 3). In contrast, the Framingham schema had the highest c-statistic (0.73). The negative predictive value (i.e., the percent categorized as “not at high risk” actually being free from TE complications) was of 100%, 97.4%, 96.6% and 96.4% for the CHA₂DS₂-VASc, 8th ACCP, ACC/AHA/ESC 2006, and the Framingham classification risk schema, respectively.

3. Discussion

In this study comparing several thromboembolism risk stratification schemes in non-anticoagulated AF patients, the CHA₂DS₂-VASc score accurately predicted 100% of the TE events that occurred as being in the high-risk strata. Although the discriminative power of the

Table 3
Risk categorization, incidence of TE complications and discriminatory power for the four risk schemes in the present study.

Categorization of TE risk	Categorization of TE risk			Predictive ability	
	Low	Intermediate	High	c-Statistic	SD
Framingham					0.06
% in risk category	32.8 (61)	54.8 (102)	12.4 (23)	0.727	
TE events, n (%)	0	6 (5.9)	4 (17.4)	(0.603–0.852)	
ACC/AHA/ESC 2006					0.10
% in risk category	15.6 (29)	31.7 (59)	52.7 (98)	0.614	
TE events, n (%)	0	2 (3.4)	8 (8.2)	(0.413–0.814)	
8th ACCP					0.1
% in risk category	14.5 (27)	34.4 (64)	51.1 (95)	0.617	
TE events, n (%)	0	2 (3.2)	8 (8.4)	(0.416–0.817)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc					0.09
% in risk category	3.2 (6)	12.9 (24)	83.9 (156)	0.593	
TE events, n (%)	0	0	10 (6.4)	(0.422–0.765)	

CHA₂DS₂-VASc scoring system was the lowest compared to the remaining schemes explored in this work, our data demonstrated that risk classification using this risk score is able to identify reliably those patients at truly high risk of TE complications. These findings indicate the excellent ability of CHA₂DS₂-VASc to capture global baseline risk in contemporary AF patients, where such stratification is mandatory to select those potentially benefiting more from thromboprophylaxis. In contrast, all schemes successfully identified low-risk patients who truly were at low risk, although the agreement between schemes was poor overall. Although the Framingham scoring system had the best capacity (in terms of c-statistic value) to predict TE events than chance, the group of patients categorized by this schema as intermediate risk had the highest rate of TE complications (5.9%) which was substantially greater than that observed in the intermediate-risk categories using the remaining schemes, that was around 3% in all of them. Thus, many patients could have been denied ACO therapy on basis of the Framingham schema, exposing them to the risk of stroke and other TE complications. Conversely, while in most of the intermediate-risk groups the TE events rate was around 3%, there were no TE episodes in the intermediate-risk group using the CHA₂DS₂-VASc schema.

The high differences in the distribution of the risk categories, the poor agreement between schemes, and the modest predictive values of many of the risk classification schemes investigated in this study, are consistent with that observed in other works [11,15]. However, in this study we extend this knowledge by showing the distribution of the risk categories and the modest performance of the most recent 8th ACCP and the CHA₂DS₂-VASc risk schemes. Regarding the distribution of risk strata using the 8th ACCP and CHA₂DS₂-VASc schemes, our findings are consistent with that observed by Lip et al. [12], although in our study patients belonged to the low- and high-risk categories using CHA₂DS₂-VASc were slightly different from that observed by Lip et al. (3.2% in the low-risk categories vs 9.2%, and 83.9% vs 75.7% in the high-risk categories for the AFBAR and Euro Heart Survey studies, respectively). However, these differences could be explained, at least partially, by differences between both studies design.

The 8th ACCP risk stratification schema had comparable performance to the ACC/AHA/ESC schemata (c=0.62 and 0.61 respectively). This finding is not surprising given the fact that these schemes are very similar.

Regarding the predictive power of the Framingham schema, our data are also in agree with that observed by other investigators [15,12] who compared the predictive ability of several risk systems and found that the highest value had been corresponded to this schema (c-statistic between 0.64 and 0.69).

In the present study we have confirmed the ability of CHA₂DS₂-VASc to identify either the “truly” low or high-risk patients. Recently, the predictive ability of CHA₂DS₂-VASc was tested in > 7000 anticoagulated

Table 2
Baseline characteristics of the AFBAR patients cohort.

Variable	AFBAR (n = 186)
Age, (Mean ± SD) (years)	74 ± 11
Age ≥75 years	95 (51.1)
Women	94 (50.5)
Past medical history	
Stroke	5 (2.7)
TIA	6 (3.2)
Other systemic embolism	1 (0.5)
Coronary artery disease	77 (41.4)
Peripheral vascular disease	26 (14)
Hypertension	132 (71)
Diabetes	40 (21.5)
Heart failure	15 (8.1)
LVEF (Mean ± SD), %	55 ± 10
≥ 1 clinical risk factor for TE	183 (98.4)
≥ 3 clinical risk factor for TE	123 (66.1)
Systolic blood pressure (Mean ± SD), mm Hg	131 ± 15
Drugs	
ACEI/ARB	107 (57.5)
Statin	84 (45.2)
Antiplatelet drugs	152 (81.7)

TIA: transient ischemic attack; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blockers. LVEF: left ventricular ejection fraction; TE: thromboembolism.

patients comprising the SPORTIF III and IV trials [16]. In this study, the negative predictive value (i.e., the proportion of patients no in high-risk category who are correctly identified) of CHA₂DS₂-VASc was of 99.5%. Although data regarding the negative predictive value was not reported in the original validation study by Lip et al. [12], it is expected—on basis of the very low rate of TE events in the intermediate-risk category (0.6%) and the lack of events in the low-risk category, that the negative predictive value in that study was also close to 100%.

The use of CHA₂DS₂-VASc score for TE risk stratification in AF patients has been incorporated to the recent European guidelines for AF management [1], and its application is currently recommended as an integral part for treatment decision making in these patients. Given that transportability to independent cohorts with different incidence rates and distributions of risk factors has to be shown before general recommendations for the use of any risk algorithm; our study provides a comparative validation of a novel CHA₂DS₂-VASc risk score an independent data set. Our results confirm the superiority of the CHA₂DS₂-VASc scale other than others in risk stratification AF patients.

Until recently, the ACC/AHA/ESC (with the CHADS₂ acronym) score was considered the most frequently used measure to evaluate stroke risk in patients with AF. However, this measure was found to not capture all known risk factors. The CHA₂DS₂-VASc score, a modified version of the ACC/AHA/ESC score, was developed with the advantage of considering additional risk factors in order to improve in discriminating between patients at a low and intermediate/high risk of stroke. The risk factors which were added to the older CHADS₂ score to better assess risk of patients, were vascular disease (myocardial infarction, peripheral vascular disease and aortic plaque) and sex (female), in addition to assign 2 point for the category of age > 75 years while the category of age between 65 and 75 years was assigned by 1 point. Although, the addition of these factors did not convey incremental predictive power to the new CHA₂DS₂-VASc scoring system such as we observed in this study, the classification of patients into low, intermediate and high risk was substantially improved, particularly, on basis of the TE events observed both in the original CHA₂DS₂-VASc validation cohort and in our work. The lack of improvement in the discriminative power of CHA₂DS₂-VASc despite adding several risk factors may be because the measure used (i.e., c-statistic), is not the most appropriate parameter to guide the utility of a risk classification system. Indeed, it is known currently that another way of risk stratifying patients is by the use of new methods for improvement in risk assessment such as the use of event-specific re-classification tables that, may change the predictive accuracy of some patients even when little change is observed in the c-index values [17], which may be the case of the CHA₂DS₂-VASc risk stratification system.

3.1. Clinical implication

Given the decline in stroke rates over the last 20 years [18] and the advent of novel oral ACO, there has been a paradigm shift in emphasis on stroke risk stratification to identify truly low-risk patients and to minimize the number of patients classified as intermediate risk [19] given the ambiguity over the most appropriate thromboprophylaxis for this group. The ability to characterize low-risk AF patients with confidence allows clinicians to identify patients who can safely be treated with antiplatelet drugs, sparing them the risk of bleeding, cost, and inconvenience from ACO therapy [20,21].

3.2. Limitation

The main limitation of this study is the small sample size that might have limited the detection of TE events in the low and/or intermediate-risk categories of all risk schemes. Although the differences in the distribution of the risk categories, the poor agreement between schemes and the modest predictive values of many of the risk classification schemes could be consistent with the low number of TE events in this study, our

results are concordant with those observed in other studies [15,3,12], and provide information about TE risk stratification in AF patients in a community scenario as well as in a “real-life” patients unlike other studies which were conducted in populations with heterogeneous TE risk (i.e.; studies conducted in hospital and ambulatory patients) [12] or in patients who not necessary represent “real-life” patients [15]. Finally, this is a selected population, investigating patients at low risk, and thus not assuming ACO therapy. Therefore, our finding should be interpreted in this context.

3.3. Conclusions

In a community-based cohort of patients with non-valvular AF, with respect to other several contemporary thromboembolic risk schemes, the new CHA₂DS₂-VASc risk score correctly identified the greatest proportion of AF patients at high risk despite having the more modest predictive ability in terms of c-statistic values. Additional research to identify an optimum schema for primary prevention and subsequent standardizing of recommendation may lead to more uniform selection of patients for anticoagulant prophylaxis.

Acknowledgment

None.

Appendix 1. Grupo Barbanza researchers

Alvare García MJ, Besada Gesto C, Blanco Rodríguez R, Bouza Álvarez D, Cerqueiras Alcalde MC, de Blas Abad P, de Frutos de Marcos C, Eirís Cambre MJ, Esteban Álvarez R, Fandiño Pazos M, Fernández Moreno J, Gómez Vázquez JL, Gutiérrez Fernández G, Herrero Suárez A, Lado Llerena A, Lado López M, Lafuente Taboada R, Liñares Stolle R, Nores Lorenzo A, Pérez Llamas MA, Rodríguez García JM, Rodríguez Moldes E, Turrado Turrado V, Vázquez López MJ, Vázquez Mallo JA, Ventosa Rial J, Vidal Sampedro JM, Vizcaya Ramos A, Zugaza Gurruchaga L.

References

- [1] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
- [2] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e101–98.
- [3] Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287–92.
- [4] Pearce L, Hart R, Halperin J. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000;109:45–51.
- [5] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2000;102:11–3.
- [6] Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from 5 randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.
- [7] Hart R, Pearce L, McBride R, Rothbart R, Asinger R. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I–III clinical trials. *Stroke* 1999;30:1223–9.
- [8] Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049–56.
- [9] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation—executive summary. *Circulation* 2006;114:e257–354.
- [10] Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:546S–92S.
- [11] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901–10.
- [12] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk

ARTICLE IN PRESS

E. Abu-Assi et al. / International Journal of Cardiology xxx (2011) xxx–xxx

5

- factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72.
- [13] García-Castelo A, García-Seara J, Otero-Raviña F, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation progression in a community study. *Int J Cardiol* 2010;153:68–73.
- [14] Shewan LG, Coats AJ. Ethics in the authorship and publishing of scientific articles. *Int J Cardiol* 2010;144:1–2.
- [15] Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:810–5.
- [16] Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41:2731–8.
- [17] Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157–72.
- [18] Connolly SJ, Eikelboom J, O'Donnell M, Pogue J, Yusuf S. Challenges of establishing new antithrombotic therapies in atrial fibrillation. *Circulation* 2007;116:449–55.
- [19] Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010;123:484–8.
- [20] Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy—who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268–78.
- [21] Choudhry NK, Anderson GM, Laupacis A, Ross-Degnan D, Normand SL, Soumerai SB. Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *BMJ* 2006;332:141–5.

CAPÍTULO VIII



IMPLICACIONES CLÍNICAS

¿Qué trascendencia clínica tienen los resultados de los trabajos de la presente tesis?

En el trasfondo de esta pregunta subyacen las de por qué necesitamos un *score* de riesgo y si no son obvias las características de riesgo en la evaluación clínica habitual. En el contexto clínico se aplica con frecuencia una estimación del riesgo, pero la evidencia existente indica que, sin un sistema de puntuación, los médicos no realizan estimaciones del riesgo exactas. Por otro lado, hay una evidencia sólida, basada en ensayos aleatorizados, que muestra que las estrategias de tratamiento específicas, incluido el tratamiento intervencionista y las terapias antiagregantes plaquetarias y antitrombóticas más potentes, son especialmente eficaces en los pacientes con mayor riesgo. En cambio, las guías de ACC/AHA asignan una recomendación de clase III (algo que no debe hacerse) al tratamiento intervencionista en los pacientes con SCA-SEST estabilizados y con bajo riesgo. Así pues, para orientar estas estrategias de tratamiento, se hace necesaria una evaluación individualizada del riesgo cardiovascular. Esto es clave para garantizar que los pacientes en los que es más probable obtener el mayor efecto beneficioso con la intervención reciban la asistencia apropiada, y que los que es improbable que obtengan un efecto beneficioso no reciban tratamientos innecesarios que pueden ser peligrosos. Este enfoque resulta atractivo tanto para individualizar el tratamiento de cada paciente concreto como desde un punto de vista de simple economía de la salud.

Desde hace muchos años, el ECG, los marcadores de necrosis miocárdica así como la clasificación de Killip-Kimbal, eran las piedras angulares en la estratificación del riesgo trombótico en los estudios clínicos de SCA y en la práctica asistencial diaria. Actualmente, se recomienda la integración de riesgo en global y no basarse simple y exclusivamente en la dicotomía de presencia o ausencia de alteraciones en los tres parámetros o factores predictivos clásicos ya mencionadas.

Cambiar antiguas creencias no es fácil, incluso cuando la necesidad de cambio se basa en pruebas sólidas. Además, el cambio resulta especialmente difícil cuando las creencias previas están firmemente arraigadas en la cultura, aceptadas como dogma y codificadas en los libros, artículos, guías, y medidas de calidad.

Un ejemplo que escenifica lo previo (que los clínicos no hacemos pronósticos exactos) lo representa lo observado en los últimos años en el manejo terapéutico de los pacientes con SCA. El fenómeno llamado “paradoja terapéutica” en el SCA es un claro ejemplo de cómo sería deseable y necesario disponer de una herramienta cuantitativa complementaria que avale nuestra toma de decisiones además de la experiencia que poseemos los clínicos. En un reciente estudio se ha comparado la evaluación realizada por los médicos del riesgo individual de 1.956 pacientes incluidos en el Canadian ACS2 Registry entre 2002 y 2003 con el empleo de sistemas de puntuación del riesgo establecidos y validados, y se han observado tan sólo correlaciones positivas débiles (92,95). Los autores identificaron en especial la percepción errónea de que en los pacientes jóvenes se percibe un riesgo superior al de los ancianos, mientras que los datos del registro ponen claramente de manifiesto que lo que sucede en realidad es lo contrario. De hecho, los investigadores del GRACE determinaron la tasa de intervenciones coronarias percutáneas tras el ingreso con un SCA en la cohorte del GRACE, utilizando una estratificación en los tres terciles del riesgo cardiovascular determinados mediante el *score* de riesgo GRACE. Los resultados pusieron de manifiesto una clara paradoja terapéutica, puesto que los pacientes con riesgo más bajo tenían una probabilidad un 50% superior de ser tratados con una intervención que los del grupo de máximo riesgo; es posible que esto refleje una estrategia de prevención del riesgo o una mala evaluación del riesgo individual por parte de los médicos. Otros investigadores han mostrado paradojas similares en el uso de tratamientos farmacológicos basados en la evidencia,

como las estatinas (109-112). Estas observaciones se han reflejado en guías terapéuticas como las de la European Society of Cardiology y las ACC/AHA SCAI, que recomiendan claramente que se realice una estratificación del riesgo de de los pacientes con SCA. Esta estratificación debe ser encaminada hacia la obtención de un balance neto (beneficio-riesgo) favorable.

Por lo tanto, nuestros trabajos de validación del *score* GRACE representa los primeros estudios en nuestro medio que avalan la fiabilidad y utilidad clínica de esa escala pronóstica en el conjunto global de pacientes con SCA y diversos subgrupos de riesgo. Nuestros hallazgos sirven para que los clínicos puedan aplicar con fiabilidad el *score* GRCAE en su práctica asistenta diaria en aras de optimizar los recursos empleado y el pronóstico, poder 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, e 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.

Por otro lado, las complicaciones hemorrágicas en el SCA que actualmente representan un motivo de gran preocupación debido a que acarrean pero pronóstico, era, hace aproximadamente una década, consideradas como unas complicaciones inevitable de los agentes terapéuticos de demostrada eficacia en reducir el riesgo trombótico en el contexto de un evento coronario agudo. A esas complicaciones no se les prestaba importancia considerando que eran efectos colaterales de una terapia eficaz. Actualmente este dogma ha cambiado gracias a la multitud de trabajos científicos que relacionan esas complicaciones con un exceso de reinfartos, incluso de muerte. ¿Por qué es tan importante la estratificación del riesgo hemorrágico en un individuo con SCA como lo es la estratificación del riesgo trombótico?. El clínico debe tratar de equilibrar ambos riesgo para obtener un balance neto favorable. Debido a que el riesgo hemorrágico, al igual que el

riesgo trombótico en los pacientes con SCA, no es homogéneo, actualmente tratar de equilibrar esos riesgos resulta complejo. Por otro lado, el creciente aumento de las complicaciones hemorrágicas en los últimos años apunta a que los clínicos tampoco realizábamos adecuada estratificación del riesgo hemorrágico en nuestros enfermos. Por todo lo anterior, nuestros hallazgos en cuanto a la utilidad clínica y las estimaciones pronósticas fiables que proporciona el *score* CRUSADE, aportan una evidencia respecto a que tal herramienta cuantitativa es de gran ayuda para los médicos para determinar el riesgo de presentar una complicación seria e indeseable como la hemorrágica en los enfermos con SCA. Nuestros hallazgos respecto a la utilidad del *score* CRUSADE en el contexto de un IAM-SEST conllevan consecuencias terapéuticas importantes. Actualmente catalogar un paciente de alto riesgo hemorrágico no supone privarle de los agentes antitrombóticos y de los procedimientos invasivos de demostrada eficacia, sino permite seleccionar adecuadamente los nuevos agentes de similar eficacia antitrombótica pero con mejor perfil de seguridad. Los nuevos agentes Bivalirudina y Fondaparinux han demostrado ser igual de eficaces pero más seguros que los agentes antitrombóticos clásicos. Esto es de especial importancia ya que los pacientes con elevado riesgo hemorrágico se beneficiarían del uso de esos fármacos sin ver aumentado su riesgo isquémico. Por otro lado, las estrategias que han demostrado reducir las complicaciones hemorrágicas como la correcta dosificación farmacológica, y la adecuada selección del acceso vascular, así como evitar los factores causantes de anemia intrahospitalaria como las extracciones sanguíneas innecesarias, deben ser empleadas con mayor énfasis en esos pacientes.

En línea con la deficiente estratificación pronóstica observada en el SCA, la estratificación del riesgo TE en pacientes con FA no valvular también muestra puntos de mejora.

La adopción y aplicación del nuevo *score* CHA₂DS₂-VASc ha demostrado mejorar la estratificación del riesgo TE en nuestros pacientes. Estos hallazgos son relevantes debido a que captura con mayor precisión el riesgo TE basal que presentan esos pacientes y permite clasificar a aquellos de bajo riesgo los que verdaderamente son de bajo riesgo habiendo presentado muy pocos o nada de eventos durante el seguimiento. La prevalencia de FA no valvular seguirá creciendo en nuestro medio en los próximos años. Las consecuencias de presentar un TE cerebral suelen ser nefastas y devastadoras, y las derivadas de las hemorragias que causan los anticoagulantes orales pueden ser graves, incluso pueden causar la muerte. Por tanto, ante esta encrucijada el clínico necesita un sistema fiable y muy preciso para discriminar entre los pacientes de alto riesgo de presentar un TE que se beneficiarían de la terapia anticoagulante, de aquellos enfermos de bajo riesgo de TE en los que indicar la terapia anticoagulante oral únicamente conllevaría riesgo de sangrado sin beneficio alguno. Nuestros hallazgos con respecto a la fiabilidad y precisión el sistema CHA₂DS₂-VASc proporcionan una evidencia de que en nuestra población ese *score* de riesgo permite seleccionar aquellos pacientes verdaderamente de alto riesgo TE de los que son de bajo o intermedio riesgo de presentar semejante complicación.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIONES GENERALES

CAPÍTULO VIII

Aunque las conclusiones específicas se detallan en cada capítulo, las presentadas a continuación responden a los objetivos generales planteados en este trabajo de investigación.

En relación al objetivo 1 queda establecido:

- A- En el entorno de un centro terciario, el *score* GRACE permite estimar con gran fiabilidad el riesgo de muerte a 6 meses del alta en una cohorte contemporánea de pacientes con SCA.
- B- Su validez es generalizable a los SCA con y sin elevación y al subgrupo de pacientes tratado con y sin ICP.
- C- El cálculo del *score* GRACE debería formar parte de los informes de alta en la práctica clínica diaria con tal de reflejar el grado de riesgo de cada individuo.

En relación con el objetivo 2 queda establecido:

- A- En una muestra representativa del manejo actual del SCA en España, el *score* GRACE de predicción del riesgo de muerte intrahospitalaria y su modalidad que permite estimar el riesgo de muerte a 6 meses siguen manteniendo vigente su excelente capacidad predictiva.
- B- Las estimaciones de ambas versiones del *score* GRACE son válidas y fiables en los SCA sin y con elevación del ST.
- C- Se confirma además, por primera vez desde su creación, su fiabilidad en los subgrupos con y sin insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus donde había sido cuestionada su fiabilidad en cohortes independientes de otros países.
- D- Añadir al fracción de eyección ventricular izquierda al *score* GRACE en los pacientes con IAM, no incrementa su valor pronóstico y, las 2 modalidades del *score* GRACE de predicción del riesgo de muerte poseen índices de validez excelentes en los diferentes

subgrupos según la función sistólica ventricular izquierda, incluso en el subgrupo de pacientes sin valoración de dicho parámetro durante el ingreso.

- E- Aunque la validez del *score* GRACE de predicción de riesgo de muerte intrahospitalaria no se afecta por la mayor tasa de ICP realizada en este registro en comparación con la del registro GRACE, el *score* GRACE de predicción de riesgo de muerte a 6 meses del alta ve disminuida su poder discriminativo en el subgrupo de enfermos sometidos a ICP, por lo que este hallazgo debe ser confirmado en otros estudios.
- F- Por primera vez desde su construcción, se validan las categorías de riesgo establecidas por el *score* GRACE. Se ha comprobado su fiabilidad en cada una de las 3 categorías de los 2 *scores* la mortalidad observada y la predicha.
- G- Los componentes individuales de ambos *scores* son predictores del riesgo de muerte en el estudio MASCARA lo que aporta evidencia firme del porque su validez a pesar de las diferencias en las características basales de las cohortes estudiadas (GRACE y MASCARA).

En relación al objetivo 3 que establecido:

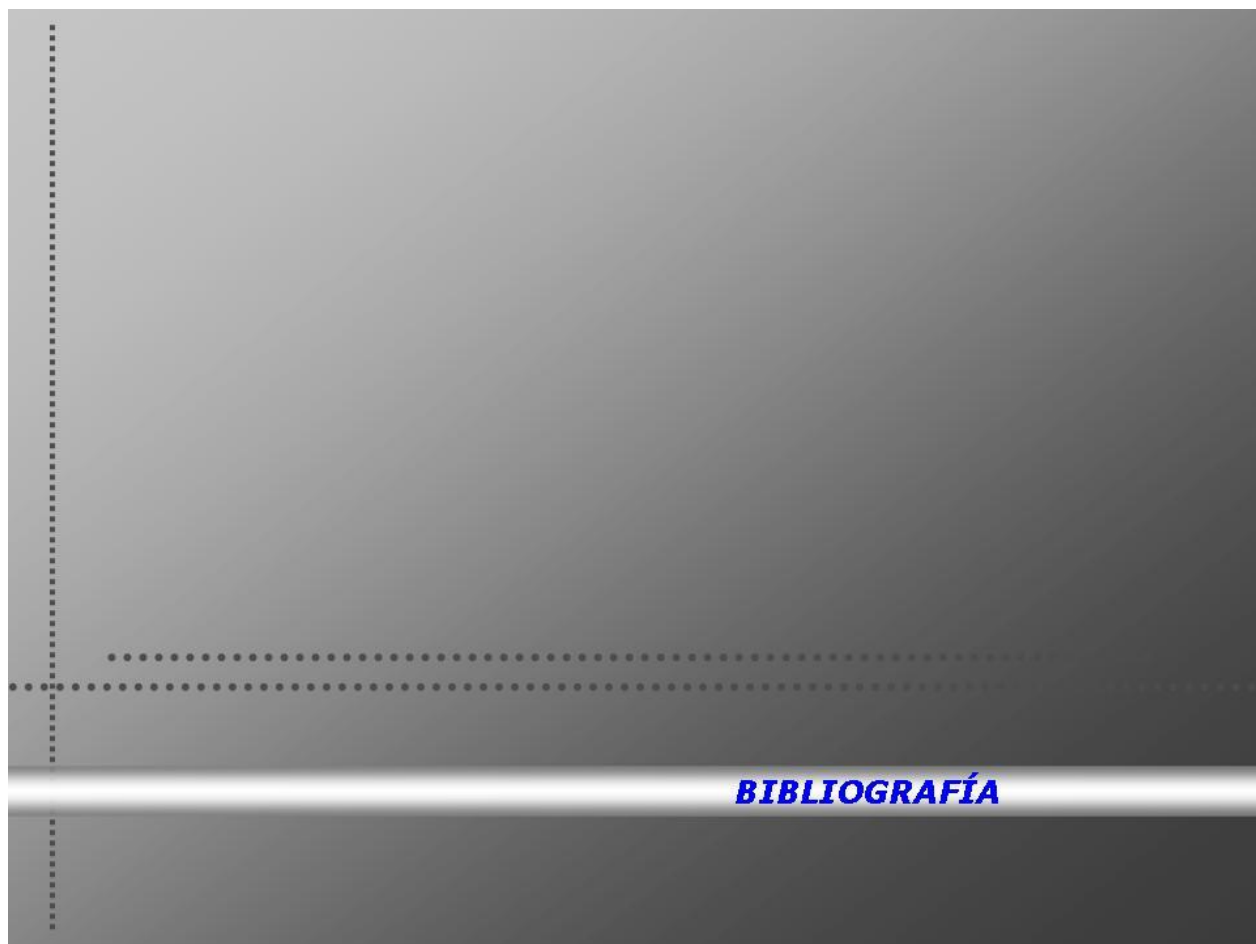
- A- Las complicaciones hemorrágicas en el SCA son frecuentes en una cohorte de pacientes con IAMSEST manejada según las directrices contemporáneas en un centro de tercer nivel, de modo que aproximadamente uno de cada 10 de esos pacientes desarrolla un evento hemorrágico durante su ingreso.
- B- La tasa de complicaciones adversas intrahospitalarias es significativamente mayor entre los pacientes que presentan esas complicaciones. El *score* CRUSADE representa en la cohorte analizada una herramienta clínica cuantitativa útil y fiable para la predicción del riesgo hemorrágico en los enfermos con IAMSEST.

- C- A pesar de no incluir la edad entre sus predictores, este *score* proporciona estimaciones fiables en el subgrupo de pacientes mayor y menor de 75 años e independientemente del género siendo sus estimaciones también fiables en las mujeres que en nuestra cohorte tuvieron una representación menor que en la población de derivación del *score* CRUSADE.
- D- Lo previo, asimismo, es cierto para los subgrupos de tratamiento con 2 o más antitrombóticos sometidos o no a cateterismo cardíaco y con menos de 2 antitrombóticos con coronariografía.
- E- Debe tenerse precauciones en sus estimaciones en aquellos tratados con menos de 2 agentes antitrombóticos que no se sometieron a cateterismo cardíaco debido a que en nuestro trabajo éstas fueron pobres aunque no de forma concluyente debido a limitaciones inherentes al tamaño de la muestra que representaba dicho subgrupo.

En relación con el objetivo 3 queda establecido:

- A- El nuevo *score* CHA₂DS₂-VASc de predicción del riesgo TE en pacientes con FA no valvular sin anticoagulación oral y pertenecientes al ámbito de Atención Primaria, supera en términos de clasificación de dicho riesgo a otras 3 escalas contemporáneas diseñadas para el mismo objetivo.
- B- Este *score* podría representar una herramienta útil en la estratificación del riesgo TE de ese tipo de pacientes con tal de optimizar la terapia profiláctica de establecido beneficio, sobre todo para la reducción de los ictus TE a menudo de consecuencias devastadoras.
- C- Las escalas de estratificación de riesgo TE en FA no valvular como CHADS₂, la derivada del 8º consenso de ACCP, y la escala Framingham, aunque poseen mayor poder

discriminativo en términos de estadístico c, no superan al score CHA₂DS₂-VASc en términos de clasificación del riesgo TE.



BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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*. *J Am Coll Cardiol*. 2007 ;50:e1-e157.
3. 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).
4. 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.
5. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.

6. López de Ullibarri Galparsoro I, Píta 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. Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med*. 1998;129:1050-60.
10. 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.
11. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;44:357-68.
12. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997;80:5E-9E.
13. Dalager-Pedersen S, Ravn HB, Falk E. Atherosclerosis and acute coronary events. *Am J Cardiol*. 1998;82:37T-40T.
14. Davies MJ. Acute coronary thrombosis--the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J*. 1995;16 (Suppl L):3-7.
15. Fernández Ortiz A. Physiopathology of unstable angina. The role of atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52 (Suppl 1):3-12.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41 (Suppl S):15S-22S.
20. Salomaa V, Miettinen H, Kuulasmaa K et al. Decline of coronary heart disease mortality in Finland during 1983 to 1992: roles of incidence, recurrence, and case-fatality. The FINMONICA MI Register Study. *Circulation.* 1996;94:3130-7.
21. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation.* 2001;104:19-24.
22. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E et al. Recent trends in acute coronary heart disease--mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med.* 1996;334:884-90
23. 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.
24. 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.
25. Marques-Vidal P, Ferrières J, Metzger MH et al. Trends in coronary heart disease morbidity and mortality and acute coronary care and case fatality from 1985-1989 in southern Germany and south-western France. *Eur Heart J.* 1997;18:816-21.

26. Löwel H, Dobson A, Keil U et al. Coronary heart disease case fatality in four countries. A community study. The Acute Myocardial Infarction Register Teams of Auckland, Augsburg, Bremen, FINMONICA, Newcastle, and Perth. *Circulation*. 1993;88:2524-31.
27. Barth W, Löwel H, Lewis M et al. Coronary heart disease mortality, morbidity, and case fatality in five east and west German cities 1985-1989. Acute Myocardial Infarction Register Teams of Augsburg, Bremen, Chemnitz, Erfurt, and Zwickau. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1277-84.
28. 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.
29. Wang H, Steffen LM, Jacobs DR et al. Trends in cardiovascular risk factor levels in the Minnesota Heart Survey (1980-2002) as compared with the National Health and Nutrition Examination Survey (1976-2002): A partial explanation for Minnesota's low cardiovascular disease mortality? *Am J Epidemiol*. 2011;173:526-38.
30. Mensah GA, Brown DW, Croft JB et al. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Am J Prev Med*. 2005;29 (5 Suppl 1):68-74.
31. 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.
32. 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.

33. Wilhelmsen L, Rosengren A, Johansson S et al. Coronary heart disease attack rate, incidence and mortality 1975-1994 in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J.* 1997;18:572-81.
34. Ergin A, Muntner P, Sherwin R et al. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med.* 2004;117:219-27.
35. 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.
36. Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V et al. Mortality trends in men and women with acute myocardial infarction in coronary care units in Israel. A comparison between 1981-1983 and 1992-1994. For the SPRINT and the Israeli Thrombolytic Survey Groups. *Eur Heart J.* 2000;21:284-95.
37. Norris RM, Brandt PW, Lee AJ. Mortality in a coronary-care unit analysed by a new coronary prognostic index. *Lancet.* 1969;1:278-81.
38. Lown B, Fakhro AM, Hood WB Jr et al. The coronary care unit. New perspectives and directions. *JAMA.* 1967;199:188-98,
39. Bloomfield DK, Slivka J, Vossler S et al. Survival in acute myocardial infarction before and after the establishment of a coronary care unit. *Chest.* 1970;57:224-9.
40. Wallace AG, Klein RF, Kliner V et al. Coronary care units, their goals, current experience and future. *Cardiologia.* 1967;50:337-51.
41. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457-64.
42. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. *N Engl J Med.* 1976;295:1356-62.

43. Chandraratna PA, Rashid A, Tolentino A et al. Echocardiographic assessment of left ventricular function in coronary arterial disease. *Br Heart J.* 1977;39:139-44.
44. Quinones MA, Pickering E, Alexander JK. Percentage of shortening of the echocardiographic left ventricular dimension. Its use in determining ejection fraction and stroke volume. *Chest.* 1978;74:59-65.
45. 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.
46. 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.
47. Moraski RE, Russell RO Jr, Smith MK et al. Left ventricular function in patients with and without myocardial infarction and one, two or three vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1975;35:1-10.
48. Bonow RO, Vitale DF, Bacharach SL et al. Asynchronous left ventricular regional function and impaired global diastolic filling in patients with coronary artery disease: reversal after coronary angioplasty. *Circulation.* 1985;71:297-307.
49. 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.
50. 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.

51. Fox RM, Nestico PF, Munley BJ et al. Coronary artery cardiomyopathy. Hemodynamic and prognostic implications. *Chest*. 1986;89:352-6.
52. Nichols AB, Pearson MH, Sciacca RR et al. Left ventricular mechanical efficiency in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:270-9.
53. Waters DD, Halphen C, Theroux P et al. Coronary artery disease in young women: clinical and angiographic features and correlation with risk factors. *Am J Cardiol*. 1978;42:41-7.
54. Farinha JB, Kaplan MA, Harris CN et al. Disease of the left main coronary artery. Surgical treatment and long-term follow up in 267 patients. *Am J Cardiol*. 1978;42:124-8.
55. Chaitman BR, Waters DD, Corbara F et al. Prediction of multivessel disease after inferior myocardial infarction. *Circulation*. 1978;57:1085-90
56. Karimian HO, Joffe CD, Marcus DR et al. The clinical importance of coronary arteriography after myocardial infarction. *Heart Lung*. 1979;8:87-91.
57. Abraham RD, Roubin GS, Harris PJ et al. Coronary and left ventricular angiographic anatomy and prognosis of survivors of first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1983;52:257-60.
58. Waters DD, Miller DD, Szlachcic J et al. Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation*. 1983;68:258-65.
59. de Cock CC, Visser FC, van Eenige MJ et al. Short-term and long-term prognosis after myocardial infarction: prognostic value of coronary anatomy and left ventriculography. *Int J Cardiol*. 1989;24:197-209.
60. Schulman SP, Achuff SC, Griffith LS et al. Prognostic cardiac catheterization variables in survivors of acute myocardial infarction: a five year prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1164-72.

- 61.** Shoemaker WC, Pierchala C, Chang P et al. Prediction of outcome and severity of illness by analysis of the frequency distributions of cardiorespiratory variables. *Crit Care Med.* 1977;5:82-8.
- 62.** Isom OW, Spencer FC, Glassman E et al. Long-term survival following coronary bypass surgery in patients with significant impairment of left ventricular function. *Circulation.* 1975;52 (Suppl 2):I141-7.
- 63.** Sanz G, Castaner A, Betriu A et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med.* 1982;306:1065-70.
- 64.** The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983;309:331-6.
- 65.** Picano E, Lattanzi F, Sicari R et al. Role of stress echocardiography in risk stratification early after an acute myocardial infarction. EPIC (Echo Persantin International Cooperative) and EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Groups. *Eur Heart J.* 1997;18 (Suppl D):D78-85.
- 66.** Baron DB, Licht JR, Ellestad MH. Status of exercise stress testing after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 1984;144:595-601.
- 67.** DeBusk RF. Specialized testing after recent acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1989;110:470-81.
- 68.** Goldschlager N. Noninvasive risk assessment after myocardial infarction. *Cleve Clin J Med.* 1993;60:245-51.
- 69.** Bodenheimer MM. Risk stratification in coronary disease: a contrary viewpoint. *Ann Intern Med.* 1992;116:927-36.
- 70.** Galli M, Marcassa C, Giordano. A Risk stratification after myocardial infarction. *J Nucl Biol Med.* 1992;36 (Suppl 2):102-7.

71. Gimple LW, Beller GA. Assessing prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Nucl Cardiol.* 1994;1:198-209.
72. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K et al. A metaanalysis of pre-discharge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol.* 1996;78:1327-37.
73. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992;326:242-50.
74. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH et al; for the GUSTO-IIa Investigators. Cardiac Troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med.* 1996;335:1333-41.
75. Green GB, Beaudreau RW, Chan DW et al. Use of troponin T and creatine kinase-MB subunit levels for risk stratification of emergency department patients with possible myocardial ischemia. *Ann Emerg Med.* 1998;31:19-29.
76. Green GB, Li DJ, Bessman ES, Cox JL et al. The prognostic significance of troponin I and troponin T. *Acad Emerg Med.* 1998;5:758-67.
77. Collinson PO. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). *Eur Heart J.* 1998 ;19 Suppl N:N16-24
78. Penttilä I, Penttilä K, Rantanen T. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38:187-97.
79. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21:1406-32.

- 80.** Patel DJ, Knight CJ, Holdright DR et al. Long-term prognosis in unstable angina. The importance of early risk stratification using continuous ST segment monitoring. *Eur Heart J.* 1998;19:240-9. *Heart.* 2004;90:739-44.
- 81.** Nørgaard BL, Andersen K, Thygesen K et al. Long term risk stratification of patients with acute coronary syndromes: characteristics of troponin T testing and continuous ST segment monitoring. *Heart.* 2004;90:739-44.
- 82.** Popma JJ, Suk J. Use of coronary revascularization in patients with unstable and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001;88:25K-29K.
- 83.** Morrow DA, Cannon CP, Rifai N et al; TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA.* 2001;286:2405-12.
- 84.** Chesebro JH. Acute coronary syndromes: pathogenesis, acute diagnosis with risk stratification, and treatment. *Am Heart Hosp J.* 2004; 2 (4 Suppl 1):21-30.
- 85.** Choudhry NK, Singh JM, Barolet A et al. How should patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction be managed? A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2005;118:465-74.
- 86.** McKay RG. Ischemia-guided" versus "early invasive" strategies in the management of acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the interventionalist's perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41 (4 Suppl S):96S-102S.
- 87.** Nissen SE. Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the non-interventionist's perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41 (4 Suppl S):103S-112S.

88. Bethencourt A, Fernández-Palomeque C, Gómez-Jaume A et al. Early percutaneous revascularization in patients with unstable angina. Current results and comparison with conservative medical treatment]. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52 (Suppl 1):117-30.
89. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:133-40.
90. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med*. 2009;122:107-8.
91. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH et al; GRACE investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93:177-82.
92. Yan AT, Yan RT, Tan M et al; Canadian Acute Coronary Syndromes 1 and 2 Registry Investigators. Management patterns in relation to risk stratification among patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*. 2007;167:1009-16.
93. Zia MI, Goodman SG, Peterson ED et al. Paradoxical use of invasive cardiac procedures for patients with non-ST segment elevation myocardial infarction: an international perspective from the CRUSADE Initiative and the Canadian ACS Registries I and II. *Can J Cardiol*. 2007;23:1073-9.
94. Lee TC, Goodman SG, Yan RT et al. Canadian Acute Coronary Syndromes I and II, Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) and the Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE) Investigators. Disparities in management patterns and outcomes of patients with non-ST-elevation acute coronary

- syndrome with and without a history of cerebrovascular disease. *Am J Cardiol.* 2010;105:1083-9.
- 95.** Elbarasi E, Goodman SG, Yan RT et al; Canadian Acute Coronary Syndrome Registries I and II (ACS I and ACS II); Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/expanded-GRACE) Investigators. Management patterns of non-ST segment elevation acute coronary syndromes in relation to prior coronary revascularization *Am Heart J.* 2010;159:40-6.
- 96.** Bagnall AJ, Goodman SG, Fox KA et al; Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) Investigators. Influence of age on use of cardiac catheterization and associated outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2009;103:1530-6
- 97.** Wong JA, Goodman SG, Yan RT et al; Canadian Acute Coronary Syndromes I and II, and Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE) Investigators. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur Heart J.* 2009;30:549-57.
- 98.** Granger CB, Goldberg Rj, Dabbous OH et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163:2345-53.
- 99.** Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. *JAMA.* 2004; 291:2727-33.
- 100.** Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. *Circulation.* 2000;102:2031-7.

101. Antman EM, Cohen M, Bernink PJJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non ST-elevation MI. *JAMA*. 2000;284:835-42.
102. Araujo-Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865-72.
103. Yan AT, Jong P, Yan RT et al; Canadian Acute Coronary Syndromes registry investigators. Clinical trial--derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2004;148:1020-79
104. Yan AT, Yan RT, Tan M et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007;28:1072-8
105. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C et al. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM*. 2007;100:11-8
106. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4:e7947.
107. Kozieradzka A, Kamiński KA, Maciorkowska D et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores--do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *Int J Cardiol*. 2011;148:70-5.
108. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2008;102:6-11.

- 109.** Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
- 110.** Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- 111.** Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:2022-60.
- 112.** Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271-306. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome.

- Findings from the Global Registry of acute coronary events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002;23:1177-89.
- 113.** Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1414-24.
- 114.** Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of acute coronary events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002;23:1177-89.
- 115.** Brindle P, Beswick A, Fahey T et al. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart.* 2006;92:1752-9.
- 116.** Sans S, Fitzgerald AP, Royo D et al. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:476-85.
- 117.** Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:634-8.
- 118.** Chan MY, Shah BR, Gao F et al. Recalibration of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score in a multiethnic Asian population. *Am Heart J.* 2011 ;162:291-9.
- 119.** Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT et al. Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE(2)) Investigators. Validation of the Global Registry of

- Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J.* 2009;158:392-9.
- 120.** Ang DS, Wei L, Kao MP et al. A comparison between B-type natriuretic peptide, global registry of acute coronary events (GRACE) score and their combination in ACS risk stratification. *Heart.* 2009;95:1836-42.
- 121.** Alter DA, Venkatesh V, Chong A. Evaluating the performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk-adjustment index across socioeconomic strata among patients discharged from the hospital after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:323-31.
- 122.** Cohen M, Diez JE, Levine GN et al. Pharmacoinvasive management of acute coronary syndrome: incorporating the 2007 ACC/AHA guidelines: the CATH (cardiac catheterization and antithrombotic therapy in the hospital) Clinical Consensus Panel Report--III. *J Invasive Cardiol.* 2007;19:525-38
- 123.** de Andrade PB, Tebet MA, Maia da Silva FS et al. Major bleeding in acute coronary syndromes. *J Invasive Cardiol.* 2011;23:485-90.
- 124.** Harrington RA, Becker RC, Cannon CP et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133 (6 Suppl):670S-707S.
- 125.** Cohen M. Combination of low molecular weight heparins with antiplatelet agents in non-ST elevation acute coronary syndromes: an update. *Drugs.* 2002;62:1755-70.
- 126.** Thomas D, Giugliano RP. Antiplatelet therapy in early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: the 2002 and 2007 guidelines from North America and Europe. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51:425-33.

127. Kereiakes DJ. Adjunctive pharmacotherapy before percutaneous coronary intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the role of modulating inflammation. *Circulation*. 2003;108 (16 Suppl 1):III22-7.
128. Geeganage C, Wilcox R, Bath PM. Triple antiplatelet therapy for preventing vascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2010;8:36.
129. Cavender MA, Rao SV. Bleeding associated with current therapies for acute coronary syndrome: what are the mechanisms? *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:332-9.
130. Gharacholou SM, Lopes RD, Washam JB et al. Antithrombotic therapy in acute coronary syndromes: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:516-28.
131. Saucedo JF. Balancing the benefits and risks of antiplatelet agents in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:200-9.
132. Jennings LK, Saucedo JF. Antiplatelet and anticoagulant agents: key differences in mechanisms of action, clinical application, and therapeutic benefit in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:302-8.
133. Medina HM, Bhatt DL. Evolution of anticoagulant and antiplatelet therapy: benefits and risks of contemporary pharmacologic agents and their implications for myonecrosis and bleeding in percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2007;30 (Suppl 2):II4-15.
134. Parikh SV, Keeley EC. Selecting the optimal antithrombotic regimen for patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:677-91.

- 135.** Geisler T, Gawaz M, Steinhubl SR et al. Current strategies in antiplatelet therapy-- does identification of risk and adjustment of therapy contribute to more effective, personalized medicine in cardiovascular disease? *Pharmacol Ther.* 2010;127:95-107.
- 136.** Navarese EP, Verdoia M, Schaffer A et al. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *QJM.* 2011;104:561-9.
- 137.** Giugliano RP, Pollack CV Jr, Brogan GX Jr et al. Acute coronary syndromes: from the emergency department to the catheterization laboratory-integrating evidence from recent ACS/NSTEMI trials into clinical practice: an evidence-based review of recent clinical trial results and report on a roundtable discussion. *J Interv Cardiol.* 2011;24:119-36.
- 138.** Nikolsky E, Mehran R, Dangas GD et al. Outcomes of Patients Treated With Triple Antithrombotic Therapy After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] Trial). *Am J Cardiol.* 2011 Dec 21. [Epub ahead of print]
- 139.** Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28:1193-204.
- 140.** 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;119:1873-82.

141. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774-82.
142. Segev A, Strauss BH, Tan M et al. Canadian Acute Coronary Syndromes Registries Investigators. Predictors and 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *Am Heart J*. 2005;150:690-4.
143. Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: how to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol*. 2007;23:663-71.
144. Alexander KP, Chen AY, Newby LK et al. CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*. 2006;114:1380-7.
145. Shivaraju A, Patel V, Fonarow GC et al. Temporal trends in gastrointestinal bleeding associated with percutaneous coronary intervention: Analysis of the 1998-2006 Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. *Am Heart J*. 2011;162:1062-1068.e5.
146. Becker RC, Bassand JP, Budaj A et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2933-44.
147. Erdem G, Flather M. Assessing Bleeding Risk in Acute Coronary Syndromes. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:4-6. IN PRESS

148. Armero S, Bonello L, Berbis J et al. Rate of nuisance bleedings and impact on compliance to prasugrel in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2011;108:1710-3.
149. 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;123:2736-47.
150. Palmerini T, Mehran R, Dangas G et al. Impact of leukocyte count on mortality and bleeding in patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions: analysis from the Harmonizing Outcome with Revascularization and Stent in Acute Myocardial Infarction trial. *Circulation.* 2011;123:2829-37.
151. Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:191-7.
152. Sanborn TA, Ebrahimi R, Manoukian SV et al. Impact of femoral vascular closure devices and antithrombotic therapy on access site bleeding in acute coronary syndromes: The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:57-62.
153. Rao SV, Eikelboom J, Steg PG et al. Academic Bleeding Consensus Multidisciplinary Working Group. Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: a proposal from the academic bleeding consensus (ABC) multidisciplinary working group. *Am Heart J.* 2009;158:881-886.e1.
154. Gilchrist IC, Berkowitz SD, Thompson TD et al. Heparin dosing and outcome in acute coronary syndromes: the GUSTO-IIb experience. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries.* *Am Heart J.* 2002;144:73-80.

- 155.** Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89-96.
- 156.** Blazing MA, de Lemos JA, White HD et al; 'A to Z' Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:55-64.
- 157.** Alexander JH, Harrington RA. Recent antiplatelet drug trials in the acute coronary syndromes. Clinical interpretation of PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON A and PURSUIT. *Drugs*. 1998;56:965-76.
- 158.** Lenderink T, Boersma E, Ruzyllo W et al.; GUSTO IV-ACS Investigators. Bleeding events with abciximab in acute coronary syndromes without early revascularization: An analysis of GUSTO IV-ACS. *Am Heart J*. 2004;147:865-73.
- 159.** Mahaffey KW, Ferguson JJ. Exploring the role of enoxaparin in the management of high-risk patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the SYNERGY trial. *Am Heart J*. 2005;149 (4 Suppl):S81-90.
- 160.** LaPointe NM, Chen AY, Alexander KP et al. Enoxaparin dosing and associated risk of in-hospital bleeding and death in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*. 2007;167:1539-44
- 161.** Fox KA, Steg PG, Eagle KA et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA*. 2007;297:1892–1900.

- 162.** Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1319–1325.
- 163.** Moscucci M, Fox KA, Cannon CP et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1815-23.
- 164.** Rao SV, O'Grady K, Pieper KS et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:1200-6.
- 165.** Manoukian SV, Feit F, Mehran R et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUTY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1362–1368.
- 166.** Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28:1193-204.
- 167.** Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006;114:774-82.
- 168.** Rao SV, O'Grady K, Pieper KS et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:1200–1206.
- 169.** Rao SV, O'Grady K, Pieper KS et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:809-16.

- 170.** Rao SV, Chiswell K, Sun JL et al. International variation in the use of blood transfusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2008;101:25-29.
- 171.** Manoukian SV, Feit F, Mehran R et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ;49:1362-8.
- 172.** Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:690-7.
- 173.** Sobieraj-Teague M, Gallus AS, Eikelboom JW. The risk of iatrogenic bleeding in acute coronary syndromes and long-term mortality. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:327-34.
- 174.** Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR et al.; OASIS 5 Investigators. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009;30:655-61.
- 175.** Lemesle G, De Labriolle A, Bonello L et al. Impact of bivalirudin on in-hospital bleeding and six-month outcomes in octogenarians undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:428-35.
- 176.** van Hattum ES, Algra A, Lawson JA et al. Bleeding increases the risk of ischemic events in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2009;120:1569-76.
- 177.** Yan AT, Yan RT, Huynh T et al.; INTERACT Investigators. Bleeding and outcome in acute coronary syndrome: insights from continuous electrocardiogram monitoring in the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial. *Am Heart J.* 2008;156:769-75.

- 178.** Joyner CD, Peters RJ, Afzal R et al. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J.* 2009 ;157:502-8.
- 179.** Suh JW, Mehran R, Claessen BE et al. Impact of in-hospital major bleeding on late clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1750-6.
- 180.** Mehran R, Pocock S, Nikolsky E et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomas to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:654-64.
- 181.** Valente S, Lazzeri C, Chiostrri M et al. STEMI patients--the more you bleed, the more you die: a comparison between classifications. *Clin Cardiol.* 2011;34:90-6.
- 182.** Nikolsky E, Mehran R, Dangas G et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J.* 2007;28:1936-45.
- 183.** Montalescot G, Steg PG, Cohen M et al. Development and validation of a bleeding risk score model for major bleeding in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: the STEEPLE Trial (abstr). *Circulation* 2006;114:II648.

- 184.** Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med.* 2002;9:1146–1155.
- 185.** Jedrzkiewicz S, Goodman SG, Yan RT et al.; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2). Temporal trends in the use of invasive cardiac procedures for non-ST segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk stratification. *Can J Cardiol.* 2009;25:e370-6.
- 186.** Anguita M, Worner F, Domenech P et al. New Evidence, New Controversies: a Critical Review of the European Society of Cardiology 2010 Clinical Practice Guidelines on Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Nov 16. [Epub ahead of print].
- 187.** Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost.* 2011;106:1012-9.
- 188.** Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). update of risk factors and life style. *Neurologia.* 2011 Sep 3. [Epub ahead of print]
- 189.** Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. *Neurologia.* 2011 Sep 19. [Epub ahead of print]
- 190.** Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:929-35.

- 191.** Cairns JA, Connolly S, McMurry S et al.; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011;27:74-90.
- 192.** Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:e101-98.
- 193.** Manolis AJ, Rosei EA, Coca A et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2011 Dec 19. [Epub ahead of print].
- 194.** Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet.* 2011 Dec 9. [Epub ahead of print].
- 195.** Somberg JC. The impact of comorbidities on stroke prophylaxis strategies in atrial fibrillation patients. *Am J Ther.* 2011;18:510-7.
- 196.** Lee S, Shafe AC, Cowie MR. UK stroke incidence, mortality and cardiovascular risk management 1999-2008: time-trend analysis from the General Practice Research Database. *BMJ Open.* 2011;1:e000269.

- 197.** Sinnaeve PR, Brueckmann M, Clemens A et al. Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation: challenges for anticoagulation. *J Intern Med.* 2012;271:15-24.
- 198.** Cha MJ, Kim YD, Nam HS et al. Stroke mechanism in patients with non-valvular atrial fibrillation according to the CHADS(2) and CHA(2) DS(2) -VASc scores. *Eur J Neurol.* 2011 Oct 4. [Epub ahead of print].
- 199.** Seet RC, Zhang Y, Rabinstein AA et al. Risk Factors and Consequences of Atrial Fibrillation with Rapid Ventricular Response in Patients with Ischemic Stroke Treated with Intravenous Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 Aug 19. [Epub ahead of print)
- 200.** De Caterina R, Hylek EM. Stroke prevention in atrial fibrillation: current status and near-future directions. *Am J Med.* 2011;124:793-9.
- 201.** Olesen JB, Fauchier L, Lane DA et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age amongst patients with atrial fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2011 Jun 16. [Epub ahead of print].
- 202.** Cannon CP. An overview of stroke and the impact of atrial fibrillation. *Am J Manag Care.* 2010;16 (10 Suppl):S273-7.
- 203.** Lin LY, Lee CH, Yu CC et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation-- a nation wide database analysis. *Atherosclerosis.* 2011;217:292-5.
- 204.** Boriani G, Botto GL, Padeletti L et al.; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke.* 2011;42:1768-70

- 205.** Minnerup J, Schäbitz WR. Improving Outcome After Stroke: Time to Treat New Targets. *Stroke*. 2011 Dec 22. [Epub ahead of print].
- 206.** Khatri P, Conaway MR, Johnston KC; for the Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-Day Outcome Rates of a Prospective Cohort of Consecutive Patients With Mild Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011 Nov 3. [Epub ahead of print].
- 207.** Gillum RF, Kwagyan J, Obisesan TO. Ethnic and geographic variation in stroke mortality trends. *Stroke*. 2011;42:3294-6.
- 208.** Towfighi A, Tai W, Markovic D et al. Sex-specific temporal trends in in-hospital mortality after stroke among middle-age individuals in the United States. *Stroke*. 2011;42:2740-5.
- 209.** Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke*. 2011;42:2126-30.
- 210.** Brainin M, Bornstein N, Boysen G et al. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol*. 2000 ;7:5-10.
- 211.** Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from 5 randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-57.
- 212.** Hart R, Pearce L, McBride R et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke*. 1999;30:1223-9.
- 213.** Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.

214. Wang TJ, Massaro JM, Levy D et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290:1049-56.
215. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S429-56.
216. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 26;51:810-5.
217. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901–10.
218. Gage BF, van Walraven C, Pearce L et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110:2287-92.
219. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med*. 2000;109:45-51.
220. Fang MC, Go AS, Chang Y et al.; ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 26;51(8):810-5.
221. Hart RG, Sherman DG, Easton JD et al. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology*. 1998;51:674-81.
222. Laguna P, Martín A, Del Arco C et al.; Spanish Atrial Fibrillation in Emergency Medicine Study Group (GEFAUR-2). Differences among clinical classification schemes

- for predicting stroke in atrial fibrillation: implications for therapy in daily practice. *Acad Emerg Med.* 2005;12:828-34.
- 223.** Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost.* 2011;9:39-48.
- 224.** Hart RG, Halperin JL, Pearce LA et al.; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:831-8.
- 225.** Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137:263-72.
- 226.** Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;19:2369-429.
- 227.** Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med.* 1999;130:515-24.
- 228.** Bueno H, Bardaji A, Fernández-Ortiz A et al; Investigadores del Estudio DESCARTES. Management of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol) Study. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:244-52.
- 229.** Eddy OM. Variations in physician practice: the role of uncertainty. *Health Aff* 1984;3:74-89

- 230.** Yan AT, Yan RT, Huynh T et al; Canadian Acute Coronary Syndrome Registry 2 Investigators. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry. *Arch Intern Med.* 2009;169:372-8.
- 231.** Lee CH, Tan M, Yan AT et al; Canadian Acute Coronary Syndromes (ACS) Registry II Investigators. Use of cardiac catheterization for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk: reasons why physicians choose not to refer their patients. *Arch Intern Med.* 2008;168:291-6.
- 232.** Zia MI, Goodman SG, Peterson ED et al. Paradoxical use of invasive cardiac procedures for patients with non-ST segment elevation myocardial infarction: an international perspective from the CRUSADE Initiative and the Canadian ACS Registries I and II. *Can J Cardiol.* 2007;23:1073-9.
- 233.** Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Heras M et al; MASCARA study group. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an assessment by propensity score. *Am Heart J.* 2008;156:946-53.
- 234.** Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J et al; MASCARA study research team. MASCARA (MAnejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:803-16.
- 235.** McCrory DC, Matchar DB, Samsa G et al. Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med.* 1995;155:277-81.
- 236.** Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203–2216.

- 237.** Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2218–2230.
- 238.** Stone GW, White HD, Ohman EM et al; Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet.* 2007;369:907-19.
- 239.** Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1464–1476.
- 240.** Fox KA, Bassand JP, Mehta SR et al; OASIS 5 Investigators. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2007;147:304-10.
- 241.** Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J et al. Fondaparinux versus enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J.* 2009; 157: 845–852
- 242.** Maxwell CB, Holdford DA, Crouch MA et al. Cost-effectiveness analysis of anticoagulant strategies in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother.* 2009;43:586–595
- 243.** Huston SA, Hawkins D. Pharmacoeconomics of anticoagulant in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Curr Pharmaceutical Design.* 2008;14:1197–1204.
- 244.** Pinto DS, Stone GW, Shi C et al; for the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Investigators. Economic evaluation of bivalirudin

- with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibition versus heparin with routine glycoprotein IIb/IIIa inhibition for early invasive management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52: 1758–1768.
- 245.** Marco Valgimigli. Balancing safety and efficacy: recent clinical evidence optimizing outcomes in patients with intermediate to high-risk non-ST-segment elevated acute coronary syndrome. *Eur Heart J Suppl* 2010;12 (suppl D): D14-D23.
- 246.** Rao RV. Strategies to reduce bleeding among patients with ischemic heart disease treated with antiplatelet therapies. *Am J Cardiol.* 2009;104: 60C–63C.
- 247.** White HD. Strategies to minimize bleeding complications of percutaneous coronary intervention. *Curr Opin Cardiol.* 2009; 24:273–278.
- 248.** Rao SV, Ou FS, Wang TY et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv.* 2008;1:379–386.
- 249.** Schuster DP. Predicting outcome after ICU admission. The art and science of assessing risk. *Chest* 1992;102:1861-1870.
- 250.** Pencina MJ, D’Agostino RB Sr, D’Agostino RB Jr et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157-172.
- 251.** Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS et al; GUSTO-IV ACS Trial Investigators. Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: the added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:939-47.

- 252.** Ang DS, Wei L, Kao MP et al. A comparison between B-type natriuretic peptide, global registry of acute coronary events (GRACE) score and their combination in ACS risk stratification. *Heart*. 2009;95:1836-42.
- 253.** Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA et al; A to Z Investigators. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *JAMA*. 2005;294:2866-71.
- 254.** Akerblom A, Wallentin L, Siegbahn A et al. Cystatin C and Estimated Glomerular Filtration Rate as Predictors for Adverse Outcome in Patients with ST-Elevation and non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Study. *Clin Chem*. 2011 Nov 29. in press.
- 255.** León de la Fuente R, Naesgaard PA, Nilsen ST et al. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:57.
- 256.** Wilson SR, Sabatine MS, Wiviott SD et al; TIMI Study Group. Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: observations from the Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22). *Am Heart J*. 2011;161:1147-55.
- 257.** Oemrawsingh RM, Lenderink T, Akkerhuis KM et al; CAPTURE investigators. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2011;97:1061-6.

- 258.** Raposeiras-Roubín S, Pardal CB, Janeiro BR et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein is a Predictor of In-Hospital Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction Independently of GRACE Risk Score. *Angiology*. 2012;63:30-4.
- 259.** Nazer B, Ray KK, Sloan S et al. Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:1390-7.
- 260.** Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P et al. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Eur Heart J*. 2011;32:697-705.
- 261.** Ferrante G, Nakano M, Prati F et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation*. 2010;122:2505-13.
- 262.** Campbell CL, Steinhubl SR, Hooper WC et al. Bleeding events are associated with an increase in markers of inflammation in acute coronary syndromes: an ACUITY trial substudy. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 ;31:139-45.
- 263.** Hedman A, Larsson PT, Alam M et al. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *Int J Cardiol*. 2007;120:108-14.
- 264.** James SK, Lindbäck J, Tilly J et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 ;48:1146-54.
- 265.** James SK, Lindahl B, Timmer JR et al. Usefulness of biomarkers for predicting long-term mortality in patients with diabetes mellitus and non-ST-elevation acute coronary syndromes (a GUSTO IV substudy). *Am J Cardiol*. 2006;97:167-72.

- 266.** James SK, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.