

## Validación de un Escore para Predicción de Eventos Hemorrágicos en Síndromes Coronarios Agudos

Luis C. L. Correia, Saulo Merelles, Ana Vasconcelos, Thais Cerqueira, Tiago Reis, Carolina Esteves, José C. Lima, J. Pérciles Esteves

Escola Bahiana de Medicina, Hospital Português, Salvador, BA - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Sangrado es una complicación grave en pacientes tratados por síndromes coronarios agudos (SCA) con antitrombóticos y terapias invasivas. Consecuentemente, el beneficio de esas terapias debe ser analizado contra los potenciales riesgos de complicaciones hemorrágicas. De esta forma, la determinación de un escore para estimar el riesgo individual de sangrado puede representar una importante herramienta en la toma de decisiones clínicas.

**Objetivo:** Crear y validar un escore de riesgo de sangrado para pacientes con SCA.

**Métodos:** Fueron utilizados predictores independientes de sangrado relatados por el Registro GRACE. Variables con *odds ratio* (OR)  $\geq 2,5$  en ese Registro sumaron 3 puntos (histórico anterior de sangrado), OR=1,5-2,4 sumaron 2 puntos (clearance de creatinina  $< 30$  ml/min, sexo femenino) y aquellas con OR  $< 1,5$  sumaron 1 punto (clearance = 30-60 ml/min, a cada 10 años de edad  $> 30$ , infra o supra-desnivel del segmento ST, enfermedad arterial periférica y tabaco). El escore fue validado en una cohorte de 383 individuos con SCA. Sangrado intrahospitalario fue definido como caída de hematocrito  $\geq 10\%$ , transfusión de sangre  $\geq 2$  unidades, sangrado intracerebral o sangrado fatal.

**Resultados:** La incidencia de eventos hemorrágicos fue de 3,1% y la estadística-C del escore fue 0,66 (IC95% = 0,52-0,80), indicando capacidad predictiva para esos eventos. Aquellos con escore  $\geq 7$  presentaron 6% de incidencia de sangrado, comparados con 1,9% si el escore era  $< 7$  (RR=3,2; IC95%=1,04-9,9; P=0,03). Hubo una interacción entre un escore  $\geq 7$  y un mayor riesgo impuesto por el tratamiento con Clopidogrel (P=0,02), bloqueadores IIb/IIIa (P=0,06) y revascularización quirúrgica (P<0,001).

**Conclusión:** El escore discrimina el riesgo de sangrado y es potencialmente útil en la toma de decisión clínica en SCA. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 457-463)

**Palabras clave:** Hemorragia, riesgo, síndrome coronario agudo.

### Introducción

Los síndromes coronarios agudos (SCA) están asociados con tasas significativas de eventos isquémicos recurrentes en corto<sup>1,2</sup> y largo plazo<sup>3</sup>. Para reducir la chance de eventos recurrentes, son indicados la terapia antitrombótica y procedimientos invasivos, a costa de un aumento del riesgo de complicaciones debido a sangrados<sup>4,5</sup>. En ese contexto, los predictores independientes de sangrado han sido relatados en diversos estudios<sup>6-9</sup>. Para que este conocimiento sea aplicado conjuntamente en la estimativa del riesgo individual de sangrado, un escore que integre las diversas variables predictoras se hace necesario.

Algunos hechos sugieren que un escore de sangrado tiene gran utilidad en la práctica clínica: sangrado está asociado a

un crecimiento significativo en la letalidad de SCA, variando de 6% a 17% de aumento absoluto de muertes a corto plazo, de acuerdo con diferentes estudios<sup>7-9</sup>; los mismos tratamientos (terapia antitrombótica y procedimientos coronarios invasivos) utilizados para prevenir la recurrencia de eventos isquémicos aumentan, paradójicamente, la incidencia de sangrado<sup>4,5</sup>. Finalmente, la retirada de la terapia antitrombótica durante eventos hemorrágicos aumenta la vulnerabilidad de los pacientes a eventos isquémicos<sup>9</sup>. Por lo tanto, es importante comparar el riesgo de eventos isquémicos y el riesgo de sangrado en cada individuo, para definir cuan agresivo debe ser el tratamiento. Por ejemplo, los individuos con bajo riesgo de sangrado y de alto riesgo isquémico deben beneficiarse con una terapia antitrombótica agresiva, mientras que aquellos con alto riesgo de sangrado y bajo riesgo isquémico en el deberían recibir terapia antitrombótica intensa.

El presente estudio creó y probó un escore para estimar la chance de complicaciones de sangrado en individuos admitidos con SCA. El escore fue construido con base en la literatura previa sobre predictores de sangrado, y fue validado en una cohorte local de pacientes hospitalizados con angina

**Correspondencia:** Luis C. L. Correia •

Av. Princesa Leopoldina, 19/402 - 40150-080 - Salvador, BA - Brasil  
E-mail: lccorreia@terra.com.br

Artículo recibido el 09/07/09; revisado recibido el 09/07/09; aceptado el 29/10/09.

inestable, con infarto agudo de miocardio sin supradesnivel o con supradesnivel del segmento ST.

## Métodos

### Selección de la muestra

Fueron considerados candidatos para el estudio pacientes con más de 18 años, consecutivamente internados en la Unidad Coronaria del Hospital Portugués entre 1999 y 2007, debido a síndromes coronarios agudos. Los criterios de inclusión fueron definidos como dolor torácica o equivalente, de inicio a menos de 24 horas de la admisión y por lo menos una de las siguientes características: 1) alteraciones isquémicas en el electrocardiograma, definidas por la inversión dinámica de la onda T, infra o supradesnivel del segmento ST; 2) elevación de los marcadores séricos de necrosis miocárdica; 3) historia previa de enfermedad coronaria. Todos los participantes proveyeron consentimiento libre y aclarado y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana de la Institución.

### Escore de sangrado

Para crear el escore de sangrado, fueron utilizados los datos sobre predictores de sangrado publicados por el Registro GRACE<sup>9</sup>. Con base en ese Registro, los predictores independientes de sangrado fueron incluidos en el escore, de acuerdo con la siguiente regla: 1 punto si el *odds ratio* < 1,5 en el registro, 2 puntos si *odds ratio* entre 1,5 y 2,4, y 3 puntos cuando *odds ratio*  $\geq$  2,5. Como el objetivo era un escore de admisión, solamente las variables típicamente disponibles en la admisión fueron consideradas. Por lo tanto, el escore consistió en las siguientes variables: histórico de sangrado (3 puntos), clearance de creatinina < 30 ml/min (2 puntos), clearance de creatinina = 30-59 ml/min (1 punto), sexo femenino (1 punto), enfermedad arterial periférica (1 punto), tabaco (1 punto) e infra o supra-desnivel del segmento ST (1 punto), y cada década de edad encima de 30 años (1 punto). La clearance de creatinina fue calculada de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>10</sup>.

### Definición de endpoints

Sangrados clínicamente manifestados fueron definidos cuando por lo menos uno de los criterios estuviese presente: caída de hematocrito  $\geq$  10%, necesidad de transfusión  $\geq$  2 unidades, hemorragia cerebral o hemorragia fatal<sup>9</sup>. De esa forma, solamente grandes eventos hemorrágicos fueron llevados en consideración. Eventos isquémicos recurrentes durante la hospitalización fueron definidos como evento compuesto de infarto agudo de miocardio no fatal o angina inestable recurrente. El infarto agudo de miocardio como desenlace fue definido como nueva onda Q o elevación de troponina durante la hospitalización a pesar de los valores normales en las primeras 24 horas. Para pacientes con infarto en la admisión, un nuevo pico de CK-MB masa (> 50% del valor anterior y encima del valor normal) fue necesario para el diagnóstico de reinfarto. La angina inestable recurrente fue definida por uno de los siguientes criterios: dolor precordial asociado a decisión médica de administrar nitratos

sublinguales o iniciar la administración intravenosa de nitratos, alteraciones electrocardiográficas dinámicas y decisión médica de realizar procedimiento de emergencia de angiografía coronaria. Muerte hospitalaria también fue registrada como un desenlace cardiovascular.

### Análisis de datos

La capacidad discriminadora del escore de sangrado fue probada por la estadística-C, definida como el área bajo la curva ROC (receiver operator characteristic), en cuanto calibración (riesgo observado vs riesgo previsto) fue evaluada por el test de Hosmer-Lemeshow. Con base en la curva ROC, el punto de corte más preciso para la predicción de sangrado fue identificado. Entonces, los individuos fueron dicotomizados de acuerdo con ese punto de corte y la incidencia de sangrado comparada entre los dos grupos por el test de Qui-cuadrado. Además de eso, la incidencia de sangrado fue comparada entre los tres terciles del escore de sangrado y el P para tendencia fue obtenido por el test Qui-cuadrado linear-by-linear. Con el objetivo de evaluar si la asociación entre el escore y los eventos hemorrágicos dependía de las estrategias de tratamiento actuando como variables confundidoras, los tratamientos farmacológicos e invasivos fueron comparados entre los grupos dicotomizados por el escore, usando el test Qui-cuadrado. Además de eso, análisis de regresión lógica fue utilizado para evaluar la interacción entre el escore y el tratamiento.

El escore GRACE para mortalidad hospitalaria fue calculado para todos los pacientes<sup>11</sup>. Coeficiente de correlación de Spearman fue usado para verificar la asociación entre el escore GRACE y el escore de sangrado. Además de eso, el escore GRACE fue dicotomizado usando el punto de corte de 141, el cual define los individuos de alto riesgo de acuerdo con la literatura previa<sup>11</sup>. Finalmente, muerte hospitalaria y eventos isquémicos recurrentes fueron comparados entre los individuos con eventos de sangrado y aquellos libres de sangrado por el test Qui-cuadrado.

Variables ordinales (escores) fueron expresadas como medianas (intervalo intercuartil), y variables continuas como medias y desvíos estándar. Para el análisis de las características basales, las variables continuas fueron comparadas entre los dos grupos por el test *t* de Student y las variables categóricas por el test Qui-cuadrado o test exacto de Fisher. El paquete de software SPSS, versión 10.0, fue usado para el análisis de datos y un valor de P < 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

### Población de la muestra

Trecientos ochenta y tres pacientes fueron estudiados, con edad de  $66 \pm 12$  años, 42% mujeres, 21% admitidos con infarto con supradesnivel del segmento ST, 29% con infarto sin supradesnivel del segmento ST y el restante con angina inestable. La incidencia de grandes sangrados durante la hospitalización fue 3,1%. El escore GRACE para la mortalidad hospitalaria presentó una mediana de 111 (intervalo intercuartil: 92-133), indicando que mitad de los pacientes fue

## Artículo Original

considerada como presentando por lo menos riesgo moderado para complicaciones isquémicas (escore GRACE > 109). Las características clínicas son mostradas en la Tabla 1.

### Capacidad predictora del escore de sangrado

El escore de sangrado presentó una mediana de 5 (intervalo intercuartil: 4-7). Considerando los componentes del escore, clearance de creatinina de 30-60 ml/min, sexo femenino, infra o supradesnivel del segmento ST fueron los más prevalentes, en cuanto la enfermedad arterial periférica y tabaco fueron menos frecuentes (< 20% cada), al tiempo que el sangrado previo y clearance < 30 ml/min fueron raros (< 3%) - Tabla 1. La estadística-C del escore fue de 0,66 (IC95%: 0,52-0,80), indicando una capacidad de predicción significativa de eventos de sangrado durante la hospitalización - Figura 1. El punto presentando la mejor precisión predictiva fue 7, y la incidencia de sangrado grave hospitalaria en individuos con un escore  $\geq 7$  fue de 6%, comparado con 1,9% en individuos con escore < 7 (riesgo relativo = 3,2; IC95% = 1,04-9,9; p=0,03). Cuando la población de la muestra fue dividida en terciles del escore de sangrado, las incidencias en el primero, segundo y tercer terciles fueron progresivamente más altas (1,6%, 2,7% y 6%, respectivamente; P para tendencia = 0,03). El valor de P de Hosmer-Lemeshow para el escore fue de 0,49, indicando una buena calibración.

### Influencia del tratamiento en la incidencia de sangrado

Los tratamientos farmacológicos e intervencionistas fueron similares entre los grupos con escore  $\geq 7$  y < 7, indicando que la capacidad predictiva del escore fue independiente del tratamiento establecido - Tabla 2. Para evaluar si la asociación entre sangrado y tratamiento invasivo o antitrombótico fue modificada por el escore, los termos de interacción fueron calculados por regresión logística. La interacción entre el tratamiento y el escore  $\geq 7$  fue significativa para Clopidogrel (P=0,02) y revascularización quirúrgica (P < 0,001), y una tendencia fue observada con bloqueadores de los receptores GP IIb/IIIa (P = 0,06). Solamente individuos con un escore  $\geq 7$  presentaron aumento de sangrado con esos medicamentos - Figura 2. Cuando fueron comparados con pacientes no-quirúrgicos, la cirugía fue asociada con un aumento de 15 veces en eventos hemorrágicos en individuos con un escore  $\geq 7$ , mientras que el aumento era de apenas 3 veces si el paciente presentase un escore < 7 - Figura 3. De forma inversa, no hubo interacción entre el escore y la terapia trombolítica (P = 0,16) y angioplastia (P = 0,23).

### Relación entre la predicción de sangrado y predicción de muerte isquémica

Cuando el riesgo de sangrado es diferente del riesgo isquémico, hay una definición perfectamente clara del mejor abordaje en relación a las terapias antiisquémicas que aumentan los eventos de sangrado. Por lo tanto, es importante evaluar el escore de sangrado en relación al escore GRACE. Hubo una correlación positiva entre el escore de sangrado y el escore GRACE (R=0,59; P < 0,001) - Figura 3. Sesenta y uno por ciento de los pacientes fueron definidos como presentando bajo riesgo tanto para sangrado (escore  $\geq 7$ ) como para muerte

**Tabla 1 - Características basales de la población de la muestra**

Variable	Descripción numérica
Tamaño de la muestra	383
Edad (años)	66 $\pm$ 12
Sexo femenino	160 (42%)
Peso (kg)	72 $\pm$ 14
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26 $\pm$ 4.2
Infarto del miocardio con supradesnivel del segmento ST	80 (21%)
Infra o supradesnivel del segmento ST en el ECG	170 (44%)
Sangrado previo	4 (1%)
Creatinina en la admisión (mg/dl)	1.15 $\pm$ 0.73
FEVI < 45%	(68/354) 19%
Enfermedad tri-arterial	73 (19%)
Diabetes	112 (29%)
Hipertensión arterial sistémica	295 (77%)
Tabaquismo	66 (17%)
Colesterol total (mg/dl)	200 $\pm$ 45
Triglicéridos (mg/dl)	144 $\pm$ 90
EAC previa	212 (55%)
Enfermedad arterial periférica	21 (5.5%)
Enfermedad cerebrovascular	18 (4.7%)
Escore de mortalidad Grace	111 (92 - 133)

FEVI - fracción de eyección del VI en pacientes sometidos a ecocardiograma. Variación del escore de riesgo Grace de 99 - 140 es considerada riesgo intermedio (1-3% de mortalidad hospitalaria)<sup>11</sup>.

isquémica (escore GRACE  $\geq 140$ ), mientras que 11,5% fueron clasificados como presentando alto riesgo por ambos escores. Por otro lado, los dos escores presentaron discordancia en 28% de los individuos, 18% fueron definidos como presentando alto riesgo de sangrado y bajo riesgo de muerte isquémica y 9,5% como presentando bajo riesgo de sangrado y alto riesgo de muerte isquémica - Figura 2.

### Sangrado como un factor de riesgo para eventos isquémicos

Individuos que presentaron grandes eventos hemorrágicos durante la hospitalización presentaron mayor incidencia de eventos isquémicos recurrentes cuando fueron comparados a los que no tuvieron hemorragia (50% vs 23%, P = 0,03). De acuerdo con esos datos, la muerte hospitalaria fue más frecuente en individuos con grandes sangrados (25% vs 3,5%, P=0,01).

### Discusión

El presente estudio propuso un escore para estimar el riesgo de sangrado en individuos hospitalizados con SCA. Este escore presentó un desempeño razonable en relación a la discriminación y una buena calibración, ya que individuos

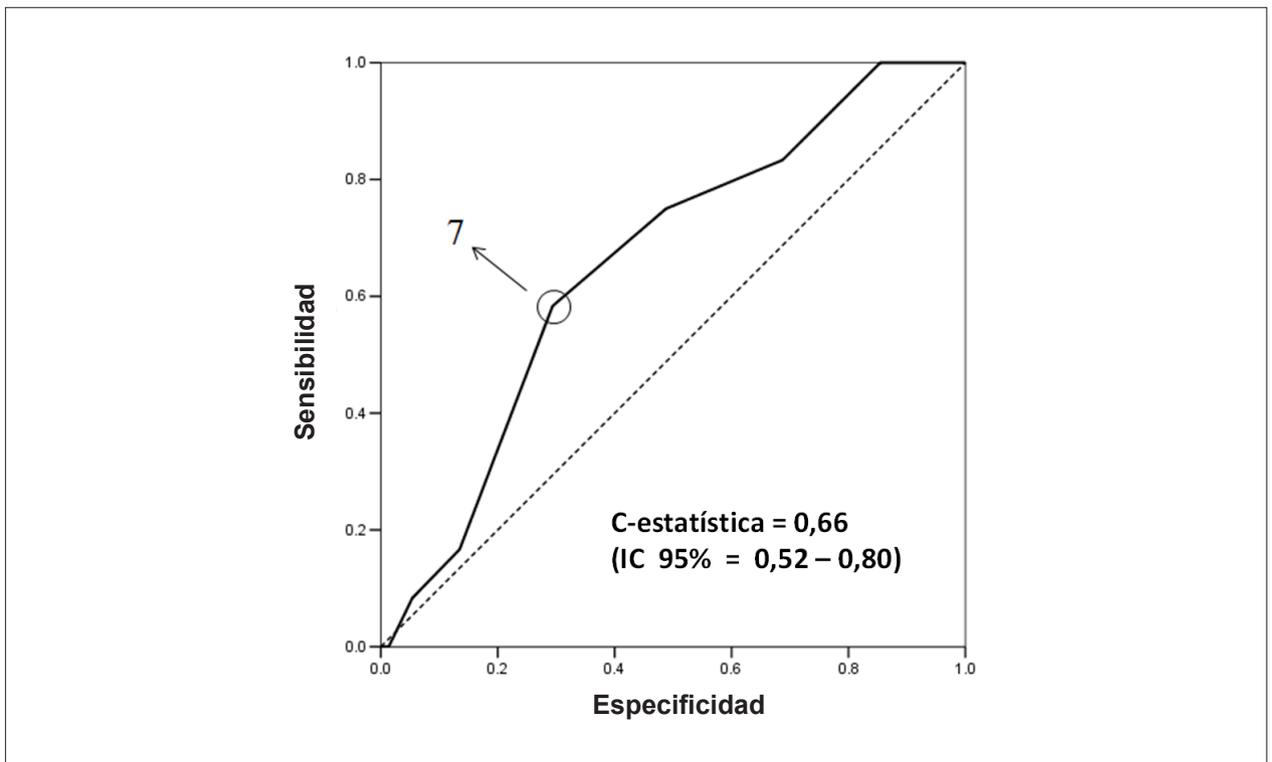


Fig. 1 - Análisis de la curva ROC del escore hemorrágico en relación a gran evento hemorrágico intrahospitalario. El número siete indica el valor del punto de corte de mejor precisión, con una sensibilidad de 58% y una especificidad de 71%.

Tabla 2 - Comparación de medicamentos antitrombóticos y procedimientos de intervención entre grupos de riesgo de sangrado

	Escore de Sangrado < 7	Escore de Sangrado ≥ 7	Valor de P
Número	267	116	
Aspirina	251 (94%)	103 (89%)	0.06
Clopidogrel	156 (58%)	62 (53%)	0.31
Heparina BPM	243 (91%)	104 (90%)	0.60
Heparina NF	7 (2.6%)	5 (4.3%)	0.40
Bloqueador de GP IIb/IIIa	37 (14%)	17 (15%)	0.86
Trombolíticos	23 (8.6%)	8 (6.9%)	0.56
Angiografía Coronaria	196 (73%)	87 (75%)	0.79
Angioplastia Coronaria	119 (45%)	50 (43%)	0.77
CRM	17 (6.4%)	5 (4.3%)	0.42
Aspirina previa	107 (40%)	44 (38%)	0.67
Warfarina previa	6 (2.2%)	0	0.18

BPM - bajo peso molecular; NF - no-fraccionada; CRM - cirugía de revascularización del miocardio.

con un escore ≥ 7 presentaron una incidencia 3 veces mayor de eventos de sangrado. Además de eso, el análisis de la interacción mostró que el escore fue capaz de discriminar individuos vulnerables a eventos de sangrado relacionados con la terapia.

Comparado a escores ya validados, la capacidad discriminatoria del presente escore medido por la estadística-C de 0,66, puede ser considerada aceptable. Por ejemplo, un escore recientemente validado para la predicción de sangrado durante intervención coronaria percutánea fue considerado útil con base en la estadística-C de 0,6212; el escore de riesgo TIMI tiene una estadística-C de 0,68 para mortalidad en SCA; y la estadística-C del escore de Framingham varía entre 0,65 y 0,85 de acuerdo con la población estudiada<sup>13,14</sup>. Por otro lado, debemos reconocer que estudios adicionales son necesarios para identificar nuevos predictores capaces de mejorar la actual capacidad del escore de sangrado.

Fue observada una correlación directa entre el escore de sangrado y el escore de mortalidad isquémica GRACE, probablemente debido a las variables comunes entre los dos, tales como edad, función renal e infra o supradesnivel del segmento ST. A pesar de eso, de acuerdo con esos escores, cerca de un tercio de los pacientes presentó un alto riesgo de sangrado con un bajo riesgo de isquemia o viceversa. Los escores presentan una definición clara de riesgo-beneficio para esos pacientes. Para el resto de los pacientes, árboles de decisión más complejos deben ser usados con base en las estimativas de riesgo de los escores.

En el presente estudio, la incidencia de sangrado de 3,1% fue similar a aquella relatada en diferentes cohortes<sup>6-9,15,16</sup>, indicando la validez externa de nuestra población de la muestra. Los estudios difieren en relación a las definiciones de grandes sangrados. Algunos son conservadores y definen grandes sangrados como dependiendo exclusivamente de

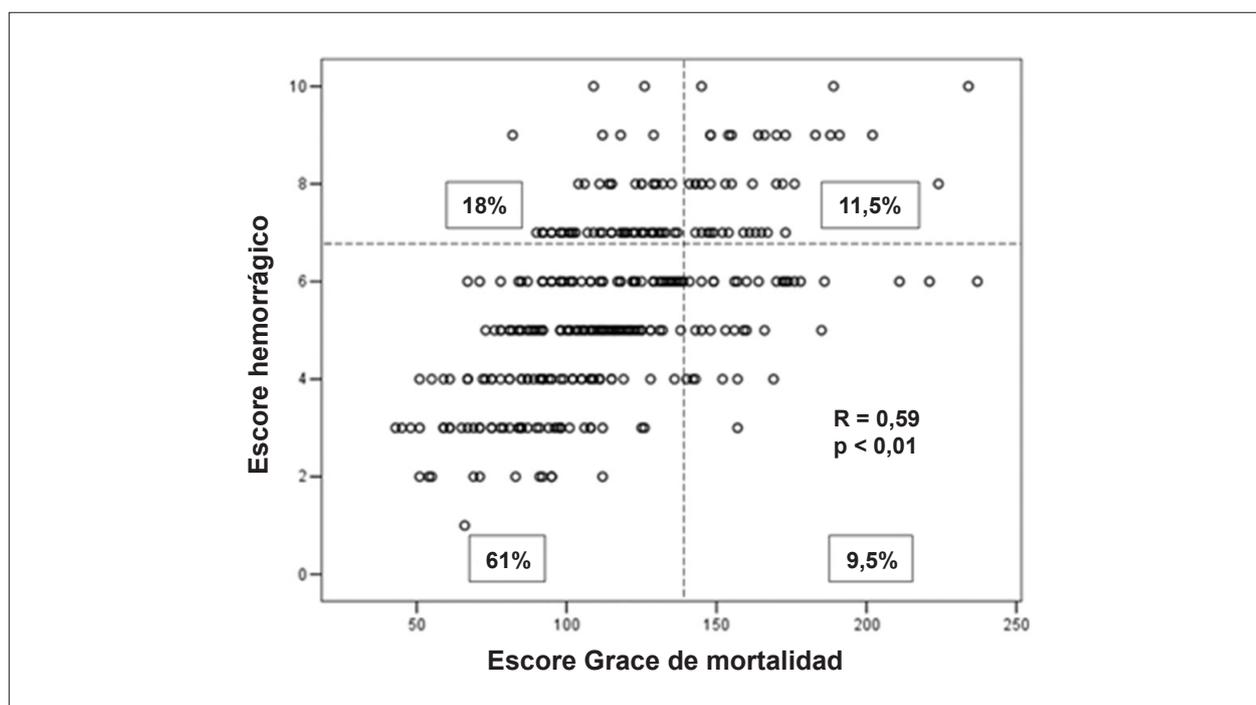


Fig. 2 - Scatter plot de la correlación entre el escore grace de mortalidad y el escore hemorrágico. La línea horizontal de puntos divide individuos con escore hemorrágico  $\geq 7$  o  $< 7$ . La línea vertical de puntos divide individuos con escore Grace  $\geq 141$  (grupo de alto riesgo). Los porcentajes significan la frecuencia de individuos en cada cuadrante determinado pelas líneas de puntos.

las manifestaciones clínicas, tales como los criterios GUSTO. Otros son más liberales y utilizan criterios de laboratorio junto con criterios clínicos<sup>17</sup>. Escogimos definir sangrado mayor tanto por los criterios clínicos (hemorragia cerebral, fatal o necesidad de transfusión) como por los criterios de laboratorio (caída del hematocrito  $> 10\%$ ), porque esa definición de sangrado es más sensible para detectar complicaciones indeseables.

Diversos estudios relataron predictores independientes de sangrado<sup>6-9,15,16</sup>. Nosotros escogimos usar los datos provistos por el registro GRACE<sup>9</sup>, porque éste utilizó la mayor cohorte, y es un registro puramente de observación, en oposición a algunas cohortes originarias de ensayos clínicos<sup>6,7</sup>. A pesar de algunas variaciones entre los estudios, en geral las cohortes proveen resultados similares en relación a los predictores. Estos estudios relataron tratamientos antitrombóticos e invasivos como predictores de sangrado. Con todo, escogimos no incluir las variables de tratamiento en el cálculo del escore, para que este se vuelva más útil para determinar el riesgo basal en la admisión, antes que las elecciones de tratamiento hayan sido hechas.

Limitaciones del estudio deben ser reconocidas. Nuestra muestra es suficientemente grande para proveer un grado de seguridad aceptable de que nuestros resultados no son fruto de la casualidad, pero la frecuencia de los eventos de sangrado en cada subgrupo definido por el escore no debe ser vista como una estimativa precisa, debido a la limitación del tamaño de la muestra. Por ejemplo, relatamos que un escore de alto riesgo implica en una probabilidad de 6% de sangrado. Con todo, el intervalo de confianza de 95% para esta incidencia es de 2,7% a 12%. De esa forma, estudios mayores son necesarios para

cuantificar mejor el riesgo absoluto relacionado a los resultados del escore. Segundo, debido a la pequeña muestra, no fue posible estratificar los individuos en más que tres grupos de riesgo. El escore será más útil cuando estratifique pacientes en diversos grupos de riesgo de sangrado. En otras palabras, cuando muestras mayores sean estudiadas, subgrupos de riesgo mayor que 6% serán identificados. Tercero, aunque el efecto benéfico de la utilización del escore sea bastante plausible, la eficacia del escore en la toma de decisión clínica aun precisa ser demostrada a través de estudios clínicos randomizados.

## Conclusión

EL presente estudio valida un escore para determinar el riesgo de sangrado durante la hospitalización por SCA y sugiere el uso de esa herramienta como un medio de optimizar las decisiones terapéuticas dirigidas a la reducción de eventos isquémicos.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de post grado.

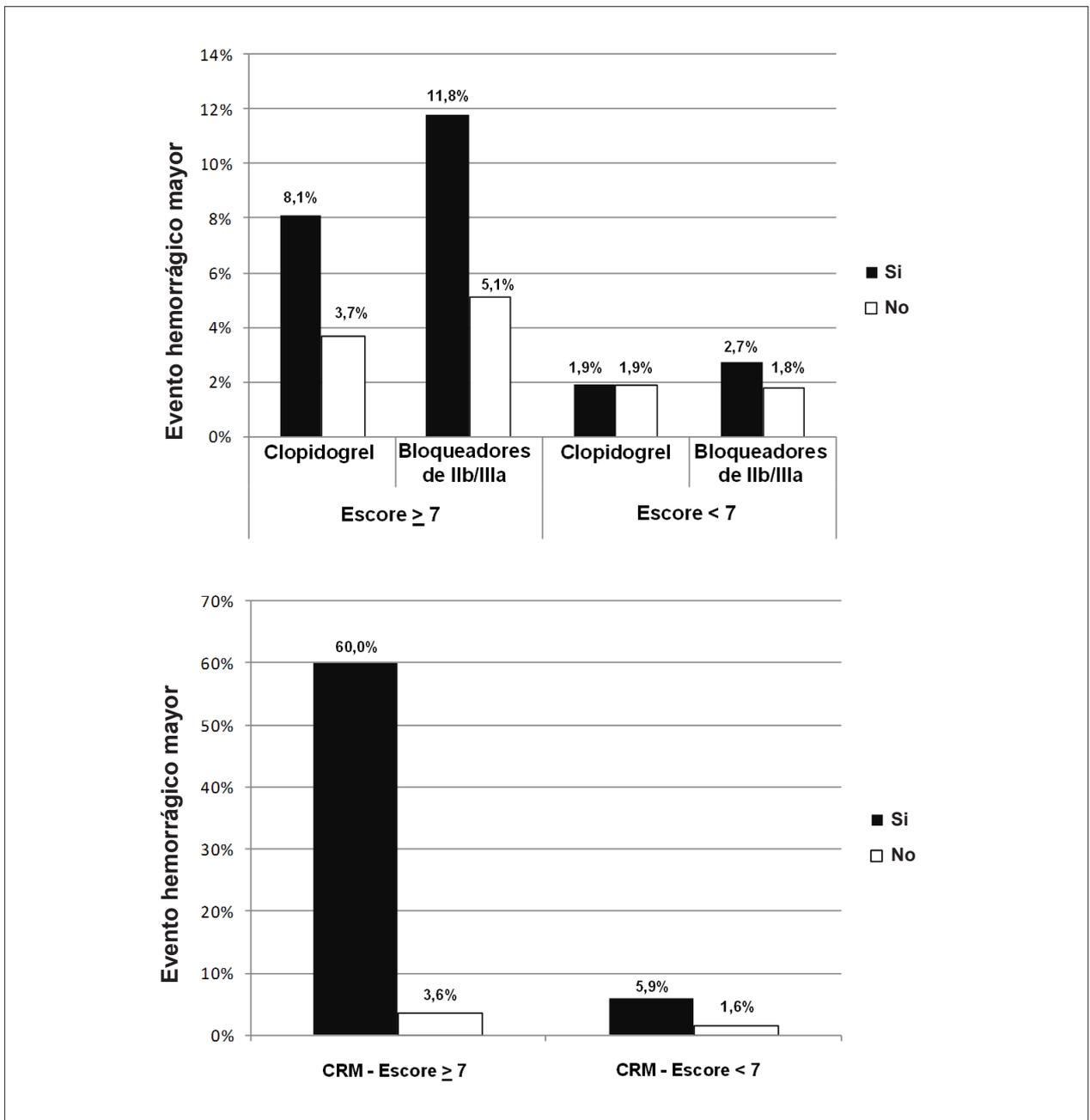


Fig. 3 - Comparación de la incidencia de grandes eventos hemorrágicos entre individuos que recibieron o no clopidogrel, bloqueadores de IIb/IIIa y fueron sometidos a cirugía de revascularización del miocardio (CRM), estratificados por el escore hemorrágico ≥ 7 o < 7.

## Referencias

1. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002; 90 (4): 358-63.
2. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIb. TIMI Investigators. *Thrombolysis in Myocardial Infarction.* *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30 (1): 141-8.
3. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de WF, 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 (22): 2727-33.
4. 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: 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. *Circulation*. 2007; 116 (7): e148-e304.
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008; 117 (2): 296-329.
  6. 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 (8): 774-82.
  7. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (12): 1362-8.
  8. Segev A, Strauss BH, Tan M, Constance C, Langer A, Goodman SG. 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 (4): 690-4.
  9. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007; 116 (24): 2793-801.
  10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16 (1): 31-41.
  11. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (19): 2345-53.
  12. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, 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 (16): 1936-45.
  13. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284 (7): 835-42.
  14. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart*. 2002; 88 (3): 222-8.
  15. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de WF, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (9): 1200-6.
  16. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003; 24 (20): 1815-23.
  17. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J*. 2007; 154 (1): 3-11.