

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](http://www.revespcardiol.org)

### ABREVIATURAS

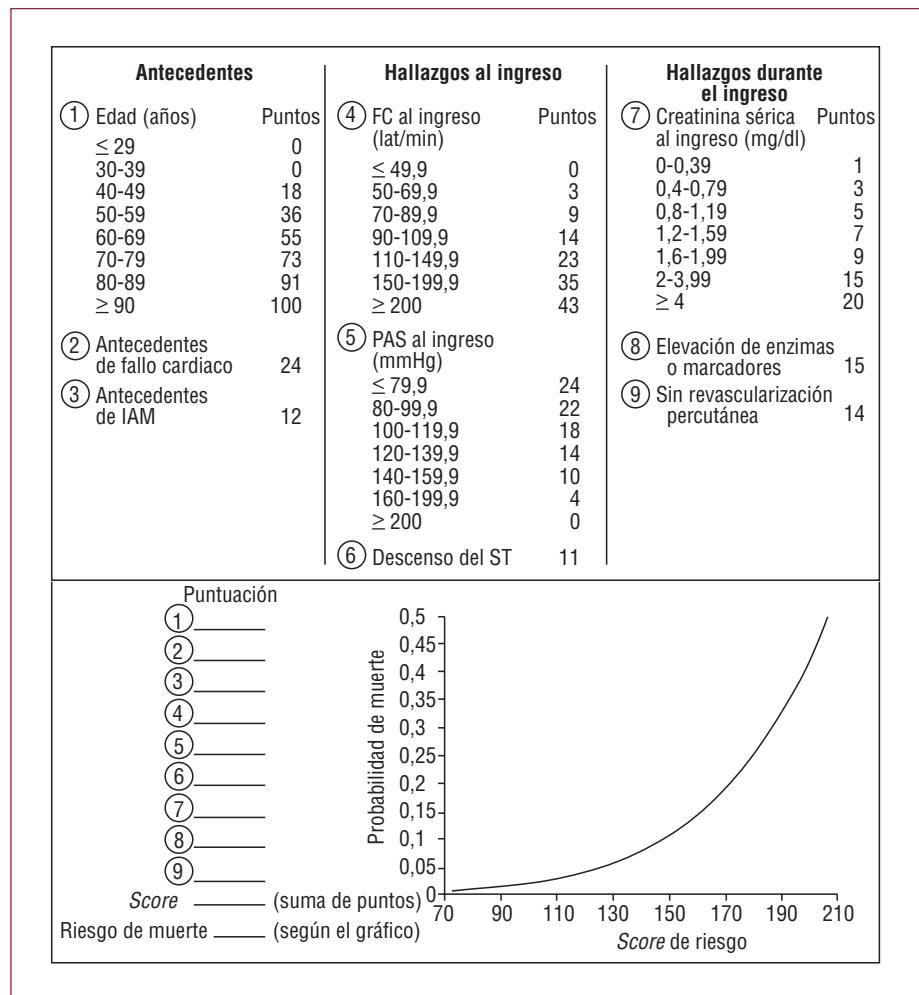
AUC: área bajo la curva.  
 GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.  
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST.  
 ROC: *receiver operating characteristic*.  
 SCA: síndrome coronario agudo.  
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

### 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 SCA<sup>1</sup>. 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 2003<sup>1</sup>. La aplicación del *score* GRACE fue rápidamente recomendada por las guías de práctica clínica para la estratificación de riesgo en el SCA<sup>2,3</sup>. No obstante, debido a la variabilidad geográfica en las características de los pacientes y en los patrones asistenciales de los distintos sistemas sanitarios<sup>4,5</sup>, 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<sup>6,7</sup>.

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 al<sup>1</sup>). 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 reinfarto 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  $\geq 1$  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<sup>®</sup>, sistema Dimension<sup>®</sup>, 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  $\geq 1$  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  $\chi^2$  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 GRACE<sup>8</sup>. 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<sup>9,10</sup>. 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 discriminación<sup>11</sup>. 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 <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup>	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]	— <sup>c</sup>	—
IAMCEST	111 [87-132]		
SCASEST	127 [102-151]		

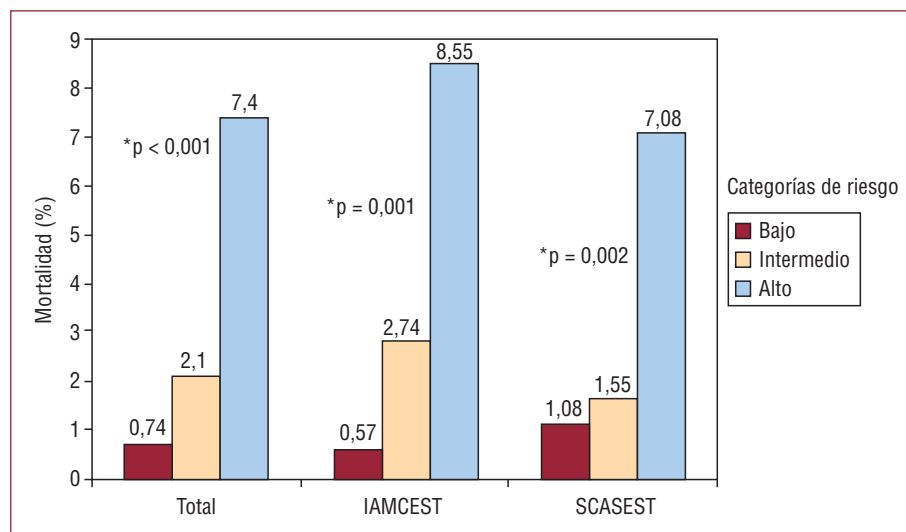
CRC: cirugía de revascularización coronaria; FC: frecuencia cardiaca; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: IAM con elevación del ST; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; PAS: presión arterial sistólica; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

<sup>a</sup>Datos de la cohorte de derivación del score de riesgo GRACE.

<sup>b</sup>Se 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.

<sup>c</sup>Datos 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 <sup>a</sup> (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			
Shock cardiogénico	7 (0,6)	(1,3)	0,05
Fibrilación auricular	130 (11)	(7,5)	< 0,001
Parada cardiaca	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.

<sup>a</sup>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).

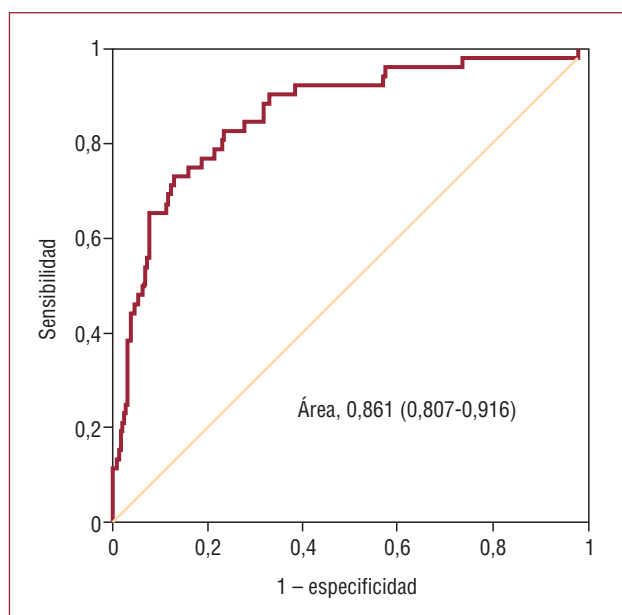
### DISCUSIÓN

Las guías de práctica clínica enfatizan la importancia de la estratificación del riesgo de los pacientes con SCA<sup>2,3,12</sup>. 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 reciben<sup>13-16</sup>. Recientemente las guías de práctica clínica<sup>2,3</sup> han recomendado la aplicación del score GRACE<sup>1</sup>. 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%)<sup>1</sup>. 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)<sup>17</sup>. 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* GRACE<sup>18-21</sup>. 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 MASCARA<sup>22</sup>, 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 al<sup>22</sup> y Elbarouni et al<sup>23</sup>. En cambio, en nuestro estudio la mediana del *score* en el IAMCEST fue menor que la hallada por Elbarouni et al<sup>23</sup>, 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 entorno<sup>21</sup>. 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 al<sup>23</sup>, 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 uniforme<sup>4</sup>. 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 Portugal<sup>21</sup>, Canadá<sup>18-20,23,24</sup> y, más recientemente, en Reino Unido<sup>25</sup>. En Portugal, en un estudio monocéntrico de 460 pacientes con IAM reclutados entre 1999 y 2001, De Araújo Gonçalves et al<sup>21</sup> 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 al<sup>25</sup> 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<sup>18-20,23,24</sup>. 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,  $p > 0,3$ )<sup>19</sup>, ésta no fue óptima en el otro estudio<sup>18</sup>, 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 alta<sup>26</sup>. 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\\_risk\\_table.cfm](http://www.outcomes-umassmed.org/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-Miranda 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>