

## Artículo Original

# Validación del score GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio en Argentina

## Validation of the GRACE score (Global Registry of Acute Coronary Events) as a predictor of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction in Argentina

Lucrecia María Burgos, Juan Pablo Costabel, Ignacio Cigalini, Casandra Lilen Godoy, Sebastián García Zamora, Elián Facundo Giordanino, Ricardo Iglesias

En representación del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC)

---

**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO**

Recibido el 4 de julio de 2017  
Aceptado después de revisión  
el 17 de agosto de 2017

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener  
conflicto de intereses

---

**Palabras clave:**

Infarto del miocardio.  
Infarto sin elevación del ST.  
Síndrome coronario agudo.  
Pronóstico.

---

**RESUMEN**

El score GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) se encuentra ampliamente utilizado y recomendado por guías de práctica clínica para estratificar riesgo y predecir mortalidad en el amplio espectro de los síndromes coronarios agudos, sin embargo, no se encuentra validado en Argentina. Dada la variabilidad de las características clínicas, étnicas, socio-demográficas, culturales o idiosincráticas de los pacientes y en los patrones asistenciales de los distintos sistemas de salud de cada país, antes de utilizar y aplicar un modelo probabilístico de predicción fuera del ambiente donde fue creado, son necesarias validaciones para asegurar de que no proporcione resultados erróneos. **Objetivo:** Validar el score GRACE como predictor de mortalidad intrahospitalaria en una cohorte de pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) en 45 centros de Argentina.

**Material y Métodos.** Estudio de validación del score pronóstico GRACE mediante un análisis retrospectivo de una cohorte compuesta por pacientes consecutivos ingresados en 45 centros de Argentina con diagnóstico de IAM entre diciembre de 2009 y julio de 2010, utilizando los datos del estudio CONAREC XVII. Se calculó la puntuación al ingreso, y se estimó el valor predictivo del score para muerte intrahospitalaria. Se evaluó la validez de los modelos mediante sus dos componentes: discriminación mediante el área bajo la curva ROC (AUC), y la calibración mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow (HL).

**Resultados.** Se analizaron 1127 pacientes con diagnóstico de IAM, (IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) 59% e IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) 41%), con promedio de edad de  $63 \pm 12.6$  años; el 77.5% era de sexo masculino. La mortalidad global fue de 7.4%. La mediana del score fue diferente según la mortalidad, siendo de 187 (Pc 25-75 150-244) en aquellos que murieron en la internación, y de 138 (Pc 25-75 119-162) en aquellos que no, con una  $p < 0.001$ . Este modelo de riesgo presentó buena capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria, con un área bajo la curva de 0.76, IC 95% 0.70-0.82,  $p < 0.001$ , observándose mejor discriminación en el IAMCEST, con AUC 0,85 (IC95% 0.79-0.91), que en el IAMSEST, con un AUC 0.6 (IC95% 0.48-0.71). El test de HL aplicado al Score GRACE en ambos tipos de síndrome coronario agudo presentó buena calibración.

**Conclusiones.** En este estudio multicéntrico, la puntuación de riesgo GRACE para la predicción de mortalidad intrahospitalaria ha sido validada adecuadamente en pacientes con IAM en Argentina, con buena capacidad discriminativa y buena calibración, lo que sugiere su idoneidad para el uso clínico en esta población.

---

## Validation of the GRACE score (Global Registry of Acute Coronary Events) as a predictor of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction in Argentina.

### ABSTRACT

The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score is widely used and recommended by clinical practice guidelines to stratify risk and predict mortality in the broad spectrum of acute coronary syndromes, but it is not validated in Argentina. Given the variability of the clinical, ethnic, socio-demographic, cultural or idiosyncratic characteristics of the patients and the health care patterns of different health systems of each country, before using and applying a predictive model of prediction outside the environment where it was created, validation is necessary to ensure that it does not yield erroneous results. **Objective:** To validate the GRACE score as a predictor of in-hospital mortality in a cohort of patients diagnosed with acute myocardial infarction (AMI) in 45 centers in Argentina.

**Methods:** Validation study of the GRACE prognostic score using a retrospective analysis of a cohort composed of consecutive patients admitted to 45 centers across the country with a diagnosis of AMI between December 2009 and July 2010 using data from the CONAREC XVII registry. The score was calculated at admission, and the predictive value of the score for in-hospital death was estimated. The validity of the models was evaluated through its two components: discrimination using the area under the ROC curve (AUC) and calibration using the Hosmer-Lemeshow (HL) test.

**Results:** A total of 1127 patients with a diagnosis of AMI (AMI with ST segment elevation (STEMI) 59% and AMI without ST segment elevation (NSTEMI) 41% were analyzed), with a mean age of  $63 \pm 12.6$  years; 77.5% were male. Overall mortality was 7.4%. The median of the score was different according to mortality, being 187 (Pc 25-75 150-244) in those who died in the hospitalization, and 138 (Pc 25-75 119-162) in those who did not,  $p < 0.001$ . This risk model showed a good capacity to predict in-hospital mortality, with AUC 0.76, 95% CI 0.70-0.82,  $p < 0.001$ , with a higher discrimination in STEMI with AUC 0.85 (95% CI 0.79- 0.91), than in the NSTEMI, with an AUC of 0.6 (95% CI 0.48-0.71). The HL test applied to the GRACE score in both types of acute coronary syndrome presented a good calibration.

**Conclusions:** In this multicenter study, the GRACE risk score for the prediction of in-hospital mortality has been adequately validated in patients with AMI in Argentina, with good discriminatory capacity and good calibration. This suggests its suitability for clinical use in this population.

### Keywords:

Myocardial Infarction.  
Myocardial Infarction without ST elevation.  
Acute coronary syndrome.  
Prognosis.

El score GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) se encuentra ampliamente utilizado y recomendado por guías de práctica clínica para estratificar riesgo y predecir mortalidad en el variado espectro de los síndromes coronarios agudos<sup>1,2</sup>.

El mismo fue desarrollado con base en un registro internacional, multicéntrico, con participación de 123 hospitales de 14 países, en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) con y sin elevación del segmento ST<sup>3-5</sup> y se validó en más de 20.000 pacientes reclutados entre 1999 y 2003<sup>5</sup>. Proporciona una estimación directa de la mortalidad en el hospital, a los 6 meses, al año y a los 3 años. También se proporciona el riesgo combinado de muerte o infarto agudo de miocardio a 1 año<sup>4</sup>. En el SCASEST la evaluación cuantitativa del riesgo isquémico por medio de puntuaciones es superior a la evaluación clínica aislada, proporcionando una estratificación más exacta del riesgo tanto en el ingreso como al alta<sup>6,7</sup>.

Dada la variabilidad de las características clínicas, étnicas, socio-demográficas, culturales o idiosincráticas de los pacientes y en los patrones asistenciales de los distintos sistemas de salud de cada país, antes de utilizar y aplicar un modelo probabilístico de predicción fuera del ambiente donde

fue creado, son necesarias validaciones para asegurar de que no proporcione resultados erróneos<sup>8,9</sup>. Múltiples países<sup>10-24</sup> han realizado una validación externa del score, sin embargo no se encuentra validado en Argentina.

Por lo tanto, nuestro objetivo es validar el score GRACE como predictor de mortalidad intrahospitalaria en una cohorte de pacientes con diagnóstico de IAM en 45 centros de Argentina.

### MATERIAL Y METODOS

Estudio de validación del score pronóstico GRACE mediante un análisis retrospectivo de una cohorte compuesta por pacientes consecutivos ingresados en 45 centros (26.67% públicos, 73.3% privados) de todo el país con diagnóstico de IAM entre diciembre de 2009 y julio de 2010, el registro CONAREC XVII<sup>25</sup>.

Se calculó la puntuación al ingreso, y se estimó el valor predictivo del score para muerte intrahospitalaria. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años ingresados con diagnóstico presuntivo de IAM con o sin supradesnivel del ST, interpretado como evento primario

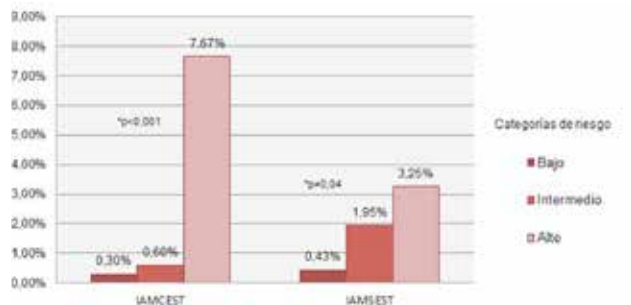


FIGURA 1.

Mortalidad según categoría de riesgo y tipo de síndrome coronario agudo (n=1127).

trombótico (tipo I o III de acuerdo a la nueva definición de IAM). Ambos cuadros requirieron elevación de marcadores de daño cardíaco (preferentemente troponina) con al menos uno de los siguientes signos de isquemia: síntomas, cambios en el ECG (ST-T o bloqueo de rama izquierda nuevo, aparición de nuevas ondas Q), o nuevo trastorno de la motilidad en ecocardiograma. En el artículo original se describen los datos recolectados, y la definición de las variables utilizadas <sup>26</sup>.

#### Score GRACE.

El score GRACE se calculó en cada paciente mediante la asignación de la puntuación correspondiente a cada una de las variables que lo componen: edad, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica (mm Hg), creatinina (mg/dl), Killip y Kimball, paro cardiorrespiratorio al ingreso, elevación de enzimas cardíacas, desviación del segmento ST.

Se establecieron tres categorías de riesgo utilizando los puntos de corte establecidos en el estudio GRACE. Se consideró categoría de bajo riesgo  $\leq 125$  puntos para IAMCEST y  $\leq 108$  para el IAMSEST; categoría de riesgo intermedio, 126-154 para IAMCEST y 109-140 para el IAMSEST, y categoría de riesgo alto,  $\geq 155$  para el IAMCEST y  $\geq 141$  para el IAMSEST <sup>27</sup>.

#### Análisis Estadístico:

Las variables discretas se expresaron mediante números y porcentajes, y las continuas, según su distribución, como media o mediana, con su correspondiente desvío estándar o intervalo intercuartilo. Para la comparación de variables discretas se utilizó la prueba de chi cuadrado y para las continuas la prueba de la T de Student o la U de Mann-Withney según correspondiera. Las comparaciones entre proporciones serán efectuadas mediante el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher dependiendo de la frecuencia de valores esperados. Se definió una p menor de 0,05 a dos colas como estadísticamente significativa. Todos los datos se analizaron mediante el software SPSS 23 IBM.

Se determinaron los puntos de corte óptimo mediante el Índice de Youden para el score de GRACE para la población global y por subgrupos según el tipo de síndrome coronario

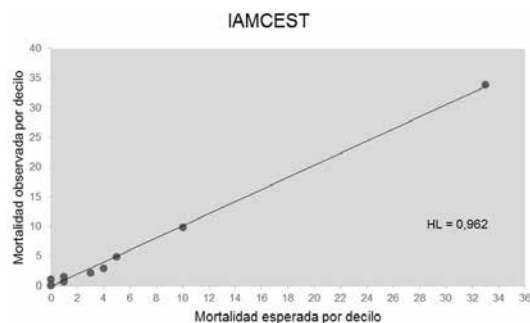


FIGURA 2A.

Calibración del score GRACE para predicción de mortalidad intrahospitalaria en IAMCEST.

agudo (SCA) (IAMCEST y IAMSEST). Estos puntos de corte se utilizaron para calcular la sensibilidad y especificidad pronóstica (intervalos de confianza establecidos en 95%).

#### Calibración y discriminación.

Se evaluó la validez de los modelos mediante sus dos componentes: discriminación mediante el área bajo la curva ROC y la calibración mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow (HL).

La calibración del modelo se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste de HL. Este test evalúa 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.

La discriminación del score GRACE se determinó a partir de su capacidad para distinguir a los pacientes que morirán en la internación. La capacidad de discriminación se ha analizado mediante el cálculo del valor del AUC receiver operating characteristic (AUC-ROC)

El valor del AUC-ROC se ha calculado en el conjunto de la población, y en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto en los tres grupos anteriores (total de la muestra, IAMCEST y IAMSEST).

## RESULTADOS

Se analizaron 1127 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, 665 presentaron IAMCEST (59%) y 462 IAMSEST (41%), con promedio de edad de  $63 \pm 12.6$  años; el 77.5% era de sexo masculino. En la *Tabla 1* se muestran las características basales, y la comparación con la cohorte original del registro GRACE, presentando características demográficas y factores de riesgo cardiovasculares diferentes.

La mediana del score fue de 140 (Pc 25-75 119-167) para la población global, y de 148 (Pc25-75 126-174) para el IAMCEST y 129 (Pc 25-75 109-152) para IAMSEST.

La mortalidad intrahospitalaria global fue de 7,36%, siendo en el IAMSEST de 0,43% en bajo riesgo, 1,95% en riesgo

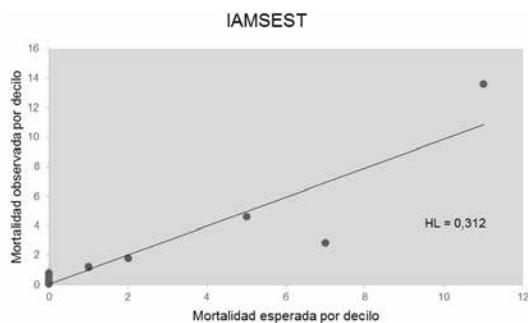


FIGURA 2B.

Calibración del score GRACE para predicción de mortalidad intrahospitalaria en IAMSEST

intermedio y 3,25% en alto riesgo, y en IAMCEST de 0,3%, 0,6% y 7,67% para riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) (Figura 1).

La mediana del score fue diferente según la mortalidad, siendo de 187 (Pc 25-75 150-244) en aquellos que murieron en la internación, y de 138 (Pc 25-75 119-162) en aquellos que no ( $p < 0.0001$ ).

La calibración del modelo para la población en estudio y para ambos tipos de IAM fue adecuada (Tabla 2 y Figura 2), con un test de HL aplicado al Score GRACE x2 de 10,2 ( $P = 0.22$ ). El modelo tuvo una tendencia a subestimar el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en los deciles del riesgo intermedio. Presenta muy buena discriminación para el evento muerte intrahospitalaria, con AUC-ROC de 0,76, IC 95% 0,70-0,82,  $p < 0.00$ , con AUC 0,85 (IC95% 0,79-0,91) en IAMCEST, y el IAMSEST un AUC 0,6 (IC95% 0,48-0,71) (Tabla 3, Figura 3).

El mejor punto de corte calculado para predicción de mortalidad intrahospitalaria fue de 154, con una sensibilidad del 74% y especificidad del 68%. Para el IAMCEST el mejor punto fue de 184, con una sensibilidad del 73% y especificidad del 85%, y para el IAMSEST 146 con una sensibilidad y especificidad menor, del 57% y 70% respectivamente.

## DISCUSIÓN

En la presente valoración el score GRACE mostró ser adecuado para la predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IAM en Argentina, con buena discriminación y calibración. Dicha capacidad impresiona ser mayor en los pacientes con SCA con elevación del ST, comparado con los SCA sin elevación del segmento ST.

El registro GRACE se desarrolló a nivel mundial entre el año 1999 y 2010 incluyendo prospectivamente pacientes con síndrome coronario agudo provenientes 250 hospitales en 30 países distintos. Se incorporaron más de 102.000 pacientes en el espectro completo de los SCA, desde angina inestable hasta infarto agudo de miocardio con elevación del ST<sup>28</sup>.

Granger y colaboradores realizaron en base a los primeros 11.389 pacientes incorporados un análisis de los factores

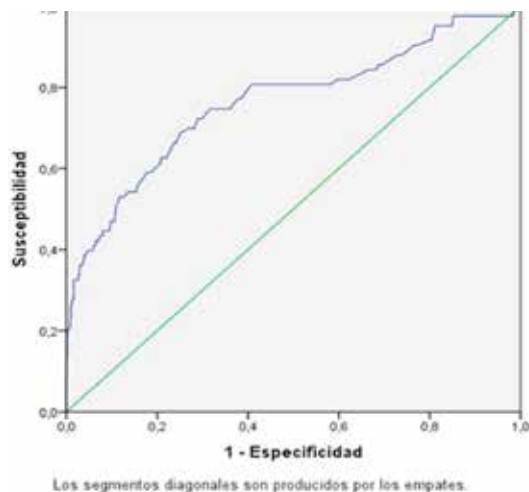


FIGURA 3.

Área bajo la curva para el puntaje GRACE: 0,76, IC 95% 0,70-0,82,  $p < 0.001$

asociados a la mortalidad intrahospitalaria<sup>3</sup> y posteriormente el mismo grupo analizó la morbimortalidad a 6 meses<sup>4,5</sup>. Para ello incluyeron enfermos con y sin supradesnivel del segmento ST, encontrando al menos 10 predictores de mortalidad que finalmente y por cuestiones prácticas decidieron resumir en los 8 que hoy conforman el score. El área bajo la curva del score creado de esta forma resultó de 0,83 al ser evaluado en un grupo diferente de pacientes del GRACE y de 0,79 en la base del estudio GUSTO IIb donde fue posteriormente testado.

A pesar de que el registro fue internacional, e incluyó pacientes de nuestro país, es recomendable tanto para este, como para otros scores, validarlo en la población local, con sujetos fuera del registro inicial. Dada la variabilidad de las características étnicas, socio-demográficas, culturales de los pacientes y las variaciones en los patrones de tratamiento, son necesarias validaciones para asegurar que no proporcione resultados equivocados; sobre todo cuando en el mismo registro se encontraron variaciones en los resultados según las regiones evaluadas<sup>29</sup>. Por otro lado, el desarrollo de un score con pacientes que recibieron un tratamiento hace más de 18 años puede no ser lo suficientemente apropiado diez años después, cuando desarrollamos el registro argentino CONAREC XVII<sup>25</sup>. En el presente trabajo el score tuvo un buen comportamiento global con un AUC de 0,76, francamente mejor en el grupo con elevación del ST donde el AUC resultó de 0,85 y similar a la encontrada tanto en el registro original como en otras validaciones realizadas<sup>12,29</sup>. En general, un modelo con un estadístico  $C > 0.70$  posee una aceptable capacidad discriminatoria<sup>30</sup>.

Es interesante resaltar que, en el trabajo original, la presencia de supradesnivel del segmento ST no fue un factor que por sí mismo marcara pronóstico, si no que valía lo mismo una elevación del segmento que un infradesnivel, ya que contaba como desviación del ST (OR 2,4 (IC 95% 1,9-3)<sup>3,31</sup>.

TABLA 1.

Características basales comparativas con el registro GRACE.

Valor P	Cohorte GRACE (n=32037)	Total (n=1127)	
<0,001	56 (56-75)	62 (54-72)	Edad (años; media y DE)
<0,001	21464 (67%)	873 (77,5%)	Sexo masculino (n, %)
<0,001	16339 (51%)	624 (55,4%)	Dislipemia (n, %)
0,01	8330 (26%)	255 (22,6%)	Diabetes (n, %)
<0,001	20504 (64%)	768 (68,1%)	Hipertensión arterial (n, %)
<0,001	2723 (8,5%)	56 (5%)	ACV (n, %)
0,1	2883 (9%)	86 (7,6%)	Enfermedad vasc. perif. (n, %)
<0,001	4165 (13%)	56 (5%)	CRM previa (n, %)
<0,001	6087 (19%)	142 (12,6%)	ATC previa (n, %)
0,07	2435 (7,6%)	69 (6,1%)	Insuficiencia renal (n, %)

DE: Desvío Standard; ACV: Accidente cerebrovascular; CRM: Cirugía de Revascularización miocárdica; ATC: Angioplastia transluminal coronaria.

El comportamiento del score en los SCACEST no dista del mostrado en la población original ni en las diferentes validaciones que se han hecho, lo que probablemente esté vinculado a que la piedra angular globalmente aceptada del tratamiento es la reperusión precoz. En el caso del SCASEST, al buscar explicar este menor desempeño, se constata que en el registro GRACE, el 85 % de los pacientes se sometió a una cinecoronariografía diagnóstica con revascularización en el 52.3% del total de la población (93% angioplastia y 7% cirugía) frente al 75% de cinecoronariografía en CONAREC con revascularización en el 47% del total, con una extremadamente alta tasa de cirugía (23% del total). Esta diferencia en la revascularización por cirugía definitivamente debe haber impactado en la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes. Por otro lado, es inevitable reconocer que muchos de los centros que participaron del registro CONAREC entre 2009 y 2010, ya utilizaban el score para decidir que conducta tomar con los pacientes, particularmente los SCASEST.

Como limitaciones se puede mencionar el tamaño muestral, relativamente pequeño para el grupo de IAMSEST, lo que disminuiría la potencia de la muestra, lo que quizás justificaría la menor capacidad de discriminación en este grupo. También es de señalar que los datos fueron obtenidos de centros académicos, con residencias de cardiología pertenecientes a CONAREC. Además se debe agregar la limitación de cualquier puntuación de riesgo, que es que si bien puede discriminar bien entre diferentes grupos de riesgo, no necesariamente predice el riesgo individual correctamente.

Finalmente se puede concluir que este es el primer estudio que valida el comportamiento del score GRACE en una población enteramente argentina, con resultados que refuerzan su utilidad en nuestra práctica diaria.

TABLA 2.

Calibración del score GRACE para mortalidad intrahospitalaria según tipo de SCA.

Deciles	IAMCEST			IAMSEST		
	Observado	Esperado	Total	Observado	Esperado	Total
1	0	,000	67	0	,058	46
2	0	,190	67	0	,194	46
3	1	,665	66	0	,334	46
4	0	1,017	67	0	,577	46
5	1	1,487	67	0	,810	46
6	3	2,092	67	1	1,208	47
7	4	2,855	67	2	1,758	44
8	5	4,883	67	7	2,825	46
9	10	9,871	67	5	4,622	46
10	33	33,930	63	11	13,614	46

Hosmer-Lemeshow IAMCEST: P=0,962,  $\chi^2$  2,49. IAMSEST: P=0,312  $\chi^2$  9,37

TABLA 3.

Curva ROC para la puntuación GRACE para predecir la muerte intrahospitalaria según tipo de Síndrome Coronario Agudo.

IC 95%	AUC	
0,79-0,91	0,85	IAMCEST
0,48-0,71	0,60	IAMSEST
0,70-0,82	0,76	GLOBAL

## CONCLUSIONES

La puntuación de riesgo GRACE representa una herramienta clínica útil y confiable en la predicción de mortalidad intrahospitalaria, validada adecuadamente en pacientes con IAM en Argentina, con buena capacidad discriminativa y buena calibración.

Es éste el primer estudio que convalida el uso de esta herramienta en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267-315.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 139-228.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163 (19): 2345-53.