



Exactitud pronóstica de las escalas GRACE y TIMI en pacientes llevados a intervencionismo percutáneo por síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Prognostic accuracy of GRACE and TIMI scores in patients undergoing percutaneous coronary intervention for non-ST-elevation acute coronary syndrome

Luz A. Ocampo, MD.⁽¹⁾; Clara Saldarriaga, MD.^(1, 2, 3); Alejandra Gómez, MD.⁽²⁾; Carolina González, MD.⁽²⁾; Natalia González, MD.⁽²⁾

Medellín, Colombia.

INTRODUCCIÓN: los pacientes con síndrome coronario agudo constituyen una población heterogénea que requiere ajustes en el tratamiento de acuerdo con el riesgo. Como respuesta a esta necesidad, se han desarrollado sistemas de pronóstico, como las escalas GRACE y TIMI; sin embargo, las comparaciones entre ambas son escasas en la literatura y se hace necesario saber si son útiles para estratificar el riesgo de estos pacientes en la población colombiana.

OBJETIVO: comparar el valor pronóstico de las escalas GRACE y TIMI en una población de pacientes colombianos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST llevados a revascularización percutánea, para predecir los desenlaces de mortalidad, reinfarto o revascularización repetida al mes y a los seis meses.

METODOLOGÍA: se realizó un estudio de cohorte con toma retrospectiva de datos, en el que se incluyeron pacientes que cumplieran con los criterios diagnósticos de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que se llevaron a intervención percutánea. Se evaluó la capacidad discriminadora de las escalas TIMI y GRACE mediante curvas ROC.

RESULTADOS: se incluyeron 202 pacientes y se encontró que para esta población la precisión de ambas escalas es baja. La discriminación entre angina inestable e infarto sin elevación del ST, permite aumentar el área bajo la curva para cada uno; la escala GRACE aumenta su rendimiento pronóstico al analizarse en los pacientes infarto sin elevación del ST mientras que la TIMI lo hace en los pacientes con angina inestable.

CONCLUSIÓN: la precisión global de las escalas TIMI y GRACE en los pacientes estudiados no es adecuada, hecho que puede explicarse porque se trata de una cohorte de pacientes sometidos a intervencionismo temprano y con tratamiento farmacológico contemporáneo para síndrome coronario agudo.

PALABRAS CLAVE: infarto del miocardio, angina inestable, pronóstico.

Clinica Cardiovascular Santa María, Universidad Pontificia Bolivariana, Universidad de Antioquia, Sección de Cardiología. Medellín, Colombia.

(1) Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín Colombia.

(2) Clínica Cardiovascular Santa María. Medellín, Colombia.

(3) Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dra. Clara Saldarriaga, Clínica Cardiovascular Santa María. Calle 78b No. 75-21. Teléfono: (57-4) 445 4000. Correo electrónico: clarais@une.net.co

Recibido: 10/07/2012. Aceptado: 20/02/2013.

INTRODUCTION: Patients with acute coronary syndromes are a heterogeneous population that requires treatment adjustments according to the risk. In response to this need, score systems like GRACE and TIMI have been developed, but comparisons between these scores are scarce in the literature and we need to know if they are useful for risk stratification of these patients in the Colombian population.

OBJECTIVE: To compare the prognostic value of GRACE and TIMI scores in a Colombian population of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous revascularization, in order to predict outcomes of mortality, reinfarction, or repeated revascularization at one and six months.

METHODS: We conducted a cohort study with retrospective data taking, which included patients who met the diagnostic criteria for non-ST-elevation acute coronary syndrome that underwent percutaneous intervention. We evaluated the discriminatory power of GRACE and TIMI scores using ROC curves.

RESULTS: We included 202 patients and found that for this population both scores accuracy is low. Discrimination between unstable angina and myocardial infarction with non-ST-segment elevation increases the area under the curve for each one; GRACE score increases its prognostic performance when analyzed in patients with non-ST-segment elevation whereas TIMI does it in patients with unstable angina.

CONCLUSION: The overall accuracy of the TIMI and GRACE scores in the patients studied is not adequate, a fact which can be explained because it is a cohort of patients undergoing early intervention and with contemporary drug therapy for acute coronary syndrome.

KEYWORDS: myocardial infarction, unstable angina, prognosis.

Rev Colomb Cardiol 2013; 20(3): 130-135.

Introducción

La enfermedad cardíaca isquémica continúa siendo la principal causa de muerte en el mundo y en Colombia. De acuerdo con estadísticas del Ministerio de Protección Social, la tasa atribuible a enfermedad coronaria fue de 107,3 por 100.000 habitantes en personas de 45 años a 64 años y de 867,1 por 100.000 en personas mayores (1). Los síndromes coronarios agudos hacen parte del espectro de presentación clínica de la enfermedad coronaria y estos pacientes constituyen una población heterogénea en la cual el pronóstico difiere según las variables clínicas y de laboratorio. Como respuesta a la necesidad de ajustar el tratamiento en función del riesgo individual de desenlaces cardiovasculares adversos, se han desarrollado sistemas de pronóstico como las escalas Global registry of acute coronary events (GRACE, su sigla en inglés) (2) y Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI, su sigla en inglés) (3); sin embargo, los reportes previos en la literatura de comparaciones entre las dos escalas son escasos y hasta la fecha se desconoce su rendimiento para la población colombiana con síndrome coronario agudo.

Objetivo

Comparar la exactitud pronóstica de las escalas GRACE y TIMI para los desenlaces de mortalidad, reinfarto o revascularización repetida tanto intrahospitalaria, como

al mes y a los seis meses, en una población de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST llevados a revascularización percutánea, en un centro de referencia cardiovascular en Colombia.

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte con toma retrospectiva de datos a partir del registro clínico electrónico y de una base de datos relacional que se diligenció en la institución desde el año 2009. Se incluyeron los pacientes que ingresaron consecutivamente en el período de tiempo comprendido entre enero de 2009 y junio de 2010 y que cumplían con los criterios diagnósticos de síndrome coronario agudo sin elevación del ST tales como dolor precordial en las últimas 48 horas, asociado a niveles de troponina por encima del percentil 99, o cambios electrocardiográficos de isquemia, definidos como inversión de la onda T, infradesnivel del ST mayor a 1 mm o elevación transitoria (menor a 20 minutos) del ST (4). Todos los pacientes fueron llevados a coronariografía. Se excluyeron aquellos con elevación persistente del ST definida como mayor a 20 minutos (5), y aquellos a quienes no se les realizó revascularización coronaria percutánea. Para todos los pacientes se calculó la probabilidad de morir, estimada mediante cada una de las escalas GRACE y TIMI (2, 3) utilizando las variables definidas por la literatura (Tablas 1 y 2) según los datos

del momento de ingreso de cada uno a la institución. Se revisaron las historias clínicas y se registraron los antecedentes patológicos consignados en éstas, tales como enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes y dislipidemia en los pacientes que tenían este diagnóstico previo al ingreso o que recibían tratamiento para estas comorbilidades. Se contactó mediante teléfono a todos los pacientes a fin de indagar acerca de la ocurrencia de nuevos eventos cardiovasculares posteriores al alta. Los desenlaces evaluados incluyeron: muerte por todas las causas, reinfarto o revascularización repetida y el compuesto (MACE) de los tres anteriores, medidos durante la estancia hospitalaria y al primero y sexto meses después de la intervención.

Análisis estadístico

Se evaluó la capacidad discriminadora de las escalas mediante curvas ROC. Se calcularon las áreas bajo la curva para cada una de las escalas tomando como desenlaces los compuestos de muerte, infarto agudo del miocardio y/o revascularización intrahospitalaria, al mes y a los seis meses. Posteriormente, se categorizó cada una de las variables de las escalas, en riesgo bajo, moderado o alto y se hicieron pruebas de chi cuadrado para evaluar

asociación estadística entre cada categoría de riesgo y los desenlaces compuestos. Las medidas de tendencia central de ambas escalas fueron descritas por mediana e intervalo intercuartílico (percentiles 25–percentiles 75, IIQ); lo mismo se hizo con las variables cuantitativas de distribución no normal. Las variables continuas con distribución normal se describieron mediante promedios y desviación estándar. Para el análisis de los datos se utilizó el SPSS Statistical Software (Versión 20, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA); los valores de $p < 0,05$ fueron aceptados como estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron 202 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudos en un período de tiempo de 1,9 años. El 42% presentó angina inestable al ingreso y el 58% restante síndrome coronario agudo sin elevación del ST. En la tabla 3 se observan las características demográficas y clínicas de los pacientes al ingreso. Los cambios electrocardiográficos estuvieron presentes en 34% de los casos. La mortalidad global observada a seis meses de seguimiento fue de 1,5%.

Tabla 1.
INTERPRETACIÓN DE LA ESCALA GRACE.

Riesgo	Puntaje	% mortalidad hospitalaria
Bajo	≤108	<1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	>140	>3
Riesgo	Puntaje	% mortalidad a 6 meses
Bajo	≤88	<3
Intermedio	89-140	3-8
Alto	>118	>8

*Las variables utilizadas para calcular la escala GRACE son: la edad, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, la creatinina, la clasificación Killip, la presencia de paro cardíaco al ingreso, la desviación del ST y la elevación de biomarcadores.

Tabla 2.
INTERPRETACIÓN DE LA ESCALA TIMI.

Riesgo	Puntaje	% MACE a 14 días
Bajo	1	4,7
	2	8,3
Intermedio	3	13,2
	4	19,9
Alto	5	26,2
	5	40,9
	7	40,9

MACE: muerte, infarto nuevo o recurrente, angina refractaria.

*Las variables a evaluar son: edad mayor a 65 años, historia de enfermedad coronaria con lesiones conocidas por angiografía mayores al 50%, uso de ASA en los últimos siete días, presencia de más de dos episodios de dolor en 24 horas, cambios del ST mayores a 0,5 mm y elevación de biomarcadores. A cada variable se le asigna un punto y el resultado del puntaje es la suma de todos los ítems evaluados.

Tabla 3.
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN AL INGRESO.

	Población total	Angina inestable	IAMNST
Edad promedio (DS)	65 (10)	64,4 (10)	65,4 (10)
% hombres	56	52,5	58
% HTA	54,7	92,5	79,5
% Diabetes	27,7	27,5	27,9
% Tabaquismo	56	50	59
% enfermedad coronaria previa	37,6	46,3	32
Mediana de la troponina I (IIQ)	0,1 (0,01-0,8)	0,1 (0,00-0,01)	0,5 (0,13-2,2)
Mediana de la escala GRACE (IIQ)	118 (96-134)	105 (82-120)	128 (113-140)
Mediana de la escala TIMI (IIQ)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)

La escala GRACE al ingreso calificó 36% de los pacientes en riesgo bajo (menor a 108), 45% en riesgo intermedio (109 a 140) y 19% en riesgo alto (mayor a 140). La comparación entre la probabilidad estimada y la probabilidad observada de los desenlaces para la escala GRACE, se presenta en la tabla 4.

Al realizar la clasificación con la escala TIMI, 33% se clasificó en riesgo bajo (0 -2 puntos), 49% en riesgo intermedio (3-4 puntos) y 18% en riesgo alto. La comparación entre la probabilidad estimada y la probabilidad observada de los desenlaces para la escala TIMI, se presenta en la tabla 5.

Al comparar las probabilidades estimadas de ambas escalas, ninguna se acercó a los desenlaces observados. En cuanto a la capacidad discriminante de las escalas en la población incluida, se encontró un área bajo la curva ROC de 0,71 para la escala GRACE y de 0,39 para la TIMI (Figuras 1 y 2).

Discusión

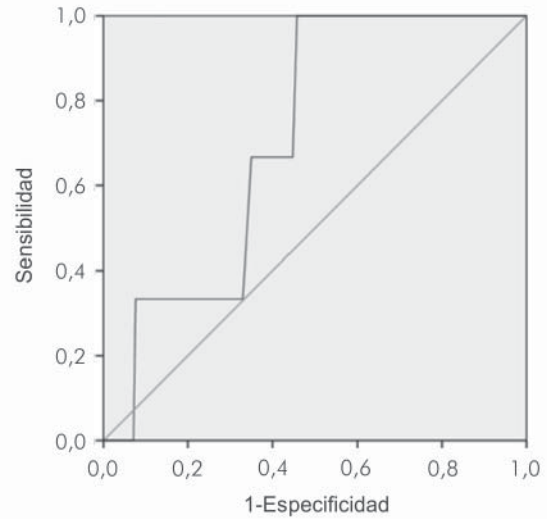
Este estudio plantea que para la población descrita las escalas GRACE y TIMI son imprecisas para el cálculo del pronóstico luego de presentar un síndrome coronario agudo. La escala de riesgo TIMI (3) fue el primer modelo

Tabla 4.
 COMPARACIÓN ENTRE LAS PROBABILIDADES ESTIMADAS Y OBSERVADAS, ESCALA GRACE.

Categoría de riesgo	% mortalidad esperada	% mortalidad observada
Bajo	<1	0
Intermedio	1-3	0
Alto	>3	2,6
Desenlace a 6 meses		
Categoría de riesgo	% mortalidad esperada	% mortalidad observada
Bajo	<3	0
Intermedio	3-8	2,2
Alto	>8	2,6

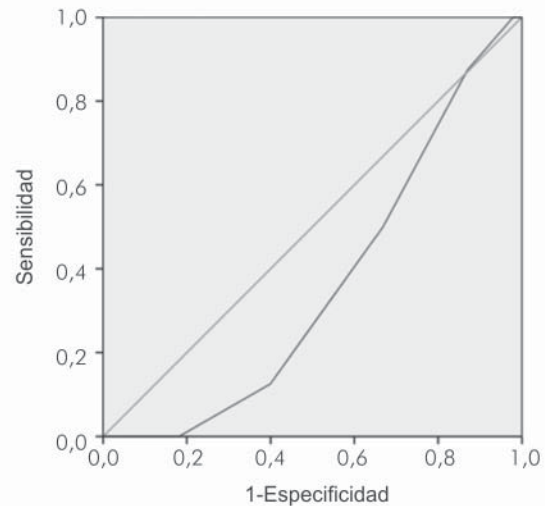
Tabla 5.
 COMPARACIÓN ENTRE LAS PROBABILIDADES ESTIMADAS Y OBSERVADAS, ESCALA TIMI.

Categoría de riesgo	% MACE esperado	% MACE observado
Bajo	4,7 - 8,3	6
Intermedio	13 - 19,9	4
Alto	26,2 - 40,9	0



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 1. Curva ROC para la predicción de mortalidad a seis meses con la escala GRACE.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 2. Curva ROC para la predicción de MACE a un mes con la escala TIMI.

pronóstico validado en síndromes coronarios agudos e incluyó pacientes con angina inestable e infarto sin elevación del ST de los estudios TIMI 11B y ESSENCE (7, 8). Por medio de un modelo de regresión logística multivariado, identificó como variables independientes para predecir el desenlace compuesto de muerte, reinfarto o revascularización urgente a 14 días a la edad mayor de 65 años, la presencia de al menos tres factores de

riesgo para enfermedad coronaria, el antecedente de lesiones coronarias mayores a 50%, los cambios del segmento ST, la elevación de marcadores de necrosis miocárdica, el consumo de ácido acetil salicílico (ASA) en los últimos siete días y al menos dos episodios de dolor torácico en las últimas 24 horas. Esta escala fue difundida rápidamente en la práctica clínica, pues tenía a su favor la simplicidad de aplicación, pero a su vez ha sido objeto de críticas porque asigna el mismo valor a cada una de las variables a evaluar y desconoce otras variables que han mostrado tener relación con el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo como la clasificación Killip, la frecuencia cardiaca y la presión arterial (9, 10).

Entre tanto, la escala GRACE es de validación más reciente; partió del análisis de un registro y se validó en la población del GRACE y el GUSTO IIB (11, 12). Tiene como ventaja el considerar un mayor número de variables, entre ellas la presión sistólica, la clasificación Killip al ingreso, la frecuencia cardiaca, la función renal y haber presentado paro cardiorrespiratorio como manifestación del síndrome coronario. Su aplicación es más compleja que la de la escala TIMI porque asigna valores diferentes a cada variable según un rango; sin embargo, existen herramientas gratuitas en la Internet que mejoran su disponibilidad y permiten un cálculo más rápido para cada paciente (6). Por otro lado, incluye variables que favorecen su capacidad predictiva, como su desarrollo a partir de un registro observacional (11) y la inclusión de variables hemodinámicas, que han mostrado estar relacionadas con el pronóstico (9, 10). En la literatura existen pocas comparaciones de estos dos sistemas pronósticos, entre ellos el reportado por De Araújo Goncalves y colaboradores (13) que incluyó 460 pacientes que ingresaron a cuidados coronarios con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del ST y evaluaron la capacidad de los puntajes TIMI, GRACE y PURSUIT para predecir el compuesto de muerte o infarto a un año, en donde GRACE fue superior para predecir los desenlaces en ese lapso de tiempo. En Latinoamérica sólo se ha reportado un estudio en población del Brasil donde Correira y colaboradores (14) evaluaron 154 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST o angina inestable, y hallaron GRACE era superior para evaluar el desenlace de muerte o infarto durante la hospitalización. A pesar de estos resultados ambas escalas no son perfectas y en la búsqueda de mejorar su capacidad discriminatoria se han involucrado los marcadores inflamatorios como el péptido natriurético cerebral, la proteína C reactiva,

el factor diferenciador del crecimiento 15 y la cistatina C, y se ha descubierto que las dos últimas le adicionan valor pronóstico (15).

A partir del estudio que se expone, se concluye que, a pesar del bajo rendimiento pronóstico de ambas escalas, en los pacientes con síndromes coronarios agudos sin ST llevados a intervención percutánea, la escala GRACE es superior a la TIMI para predecir desenlaces cardiovasculares a corto y mediano plazo. Por otra parte, la TIMI es superior a la GRACE cuando se aplica en los pacientes con angina inestable. Igualmente, es llamativo observar que los pacientes con los puntajes más bajos en la escala TIMI hayan presentado una tasa mayor de eventos que aquellos con puntajes más altos, y que los pacientes con puntajes bajos y altos en GRACE hayan tenido la misma tasa de eventos. Tales resultados pueden explicarse por las características de la población estudiada, que incluyó sólo pacientes que fueron sometidos a intervencionismo coronario percutáneo y con tratamiento contemporáneo farmacológico con inhibición dual antiplaquetaria. Existen varios estudios recientes como el publicado por Palmerini y colaboradores (16) que apoyan esta hipótesis y plantean que el tratamiento de los síndromes coronarios agudos ha evolucionado desde que se describieron las escalas GRACE y TIMI (2, 3) y por esta razón es necesario utilizar una nueva aproximación pronóstica para los pacientes que se llevan a intervencionismo temprano, que incluya variables angiográficas pues éstas han mostrado relacionarse con los desenlaces cardiovasculares adversos (17). Algunas de estas variables se consideran en escalas como Synergy Between PCI With Taxus and cardiac surgery (SYNTAX), que se ha relacionado con la predicción de muerte, infarto y revascularización repetida en pacientes con síndromes coronarios agudos sin ST intervenidos con angioplastia más stent, aunque la principal crítica en su implementación es que no involucra parámetros clínicos (18). También está la escala Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY PCI) en la cual se encontraron las siguientes variables como predictores adversos a un año: antecedente de diabetes en tratamiento con insulina, insuficiencia renal, elevación de biomarcadores, desviación del ST, presencia de bifurcaciones, lesiones difusas o de pequeños vasos y extensión de la enfermedad coronaria. Esta nueva escala fue validada y se realizó su comparación con las escalas TIMI y GRACE mostrando tener una mejor discriminación de los eventos adversos a doce meses; por ello se postula como una nueva alternativa para valorar el pronóstico con mayor precisión en los pacientes con síndromes coronarios agudos sin ST (16).

Conclusión

La precisión global de las TIMI y GRACE en los pacientes de la población estudiada, no es adecuada. Estas diferencias pueden explicarse por tratarse de una cohorte de pacientes sometidos a intervencionismo temprano y con tratamiento farmacológico contemporáneo para síndrome coronario agudo.

CONFLICTO DE INTERES: El estudio se realizó con recursos propios; los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Beltrán J, Herrera M, Beltrán R, Hurtado E, Caicedo V, Jaramillo M, et al. Epidemiología del síndrome coronario agudo. *Rev Col Cardiol.* 2008; 15 (3): 145-50.
2. 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.
3. 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.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, 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 (23): 2999-3054.
5. Van deWerf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. 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.
6. Grace investigators. *Acs risk model.* Disponible en: http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html. Acceso: 02/02/2013.
7. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation.* 1999; 100: 1593-1601.
8. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997; 337: 447-452.
9. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA.* 2003; 290: 2174-2181.
10. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One.* 2009; 4: 79-47.
11. The GRACE Investigators. GRACE: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2001; 141: 190-99.
12. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996; 335: 775-82.
13. 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 (9): 865-72.
14. Correia L, Freitas R, Bittencour A, Souza A, Almeida M, Leal J et al. Valor pronóstico del score de riesgo GRACE versus score de riesgo TIMI en síndromes coronarios agudos. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 94 (5) 613-19.
15. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J.* 2010; 160: 88-94.
16. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R et al. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5 (11): 1108-16.
17. Lansky AJ, Goto K, Cristea E, Fahy M, Parise H, Feit F, et al. Clinical and angiographic predictors of short- and long-term ischemic events in acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3: 308-1.
18. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Intervention;* 2005; 1: 219-27.