

Improving Risk Stratification for Patients With Type 2 Myocardial Infarction



Caelan Taggart, MD,^{a,*} Karla Monterrubio-Gómez, PhD,^{b,*} Andreas Roos, MD, PhD,^{c,d} Jasper Boeddinghaus, MD,^a Dorien M. Kimenai, PhD,^a Erik Kadesjo, MD, PhD,^{c,e} Anda Bularga, MD,^a Ryan Wereski, MD,^a Amy Ferry, PhD,^a Matthew Lowry, MD,^a Atul Anand, MD, PhD,^a Kuan Ken Lee, MD,^a Dimitrios Doudesis, MSc,^{a,f} Ioanna Manolopoulou, PhD,^g Thomas Nestelberger, MD,^h Luca Koechlin, MD,^h Pedro Lopez-Ayala, MD,^h Christian Mueller, MD,^h Nicholas L. Mills, MD, PhD,^{a,f} Catalina A. Vallejos, PhD,^{b,i,†} Andrew R. Chapman, MD, PhD^{a,†}



Sofía Pizarro
Residencia de Cardiología
Hospital Argerich

INTRODUCCIÓN

- El pronóstico en pacientes con IAM tipo 2 es malo, presentando una mortalidad de más de dos tercios de los pacientes a los 5 años.
- Si bien la muerte de causa no cardiovascular es frecuente en esta población, estudios recientes sugieren que las tasas absolutas de eventos cardiovasculares son similares a las del IAM tipo 1.
- El objetivo del siguiente estudio fue validar una herramienta de estratificación de riesgo en IAM tipo 2 para determinar la probabilidad de IAM futuro o muerte.

MÉTODOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

- El score de puntuación se desarrolló en una cohorte multicéntrica prospectiva de pacientes con IAM tipo 2 y se validó en una cohorte de un solo centro y en un estudio de cohortes multicéntrico de sitios de toda Europa.

MÉTODOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

COHORTE DE DERIVACIÓN

- High-STEACS; ensayo controlado, aleatorizado
- Evaluó la implementación de hs-cTnI en pacientes consecutivos con sospecha de SCA en 10 hospitales de atención secundaria y terciaria en Escocia.
- 10 de junio de 2013- 3 de marzo de 2016.

COHORTE DE VALIDACIÓN (ÚNICO CENTRO)

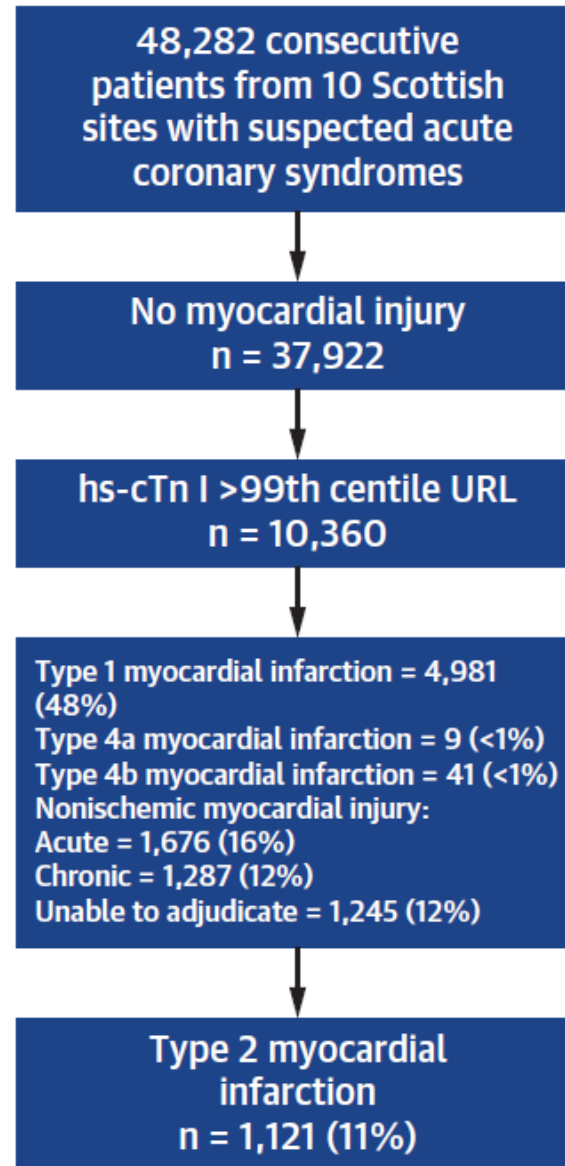
- >25a con dolor torácico y al menos una medición de Tn.
 - 1 de enero de 2011- 7 de octubre de 2014, Hospital Karolinska, Estocolmo.
- Exclusión: VFG <15ml/min/1,73 m² o SST.

COHORTE DE VALIDACIÓN (MULTICÉNTRICA)

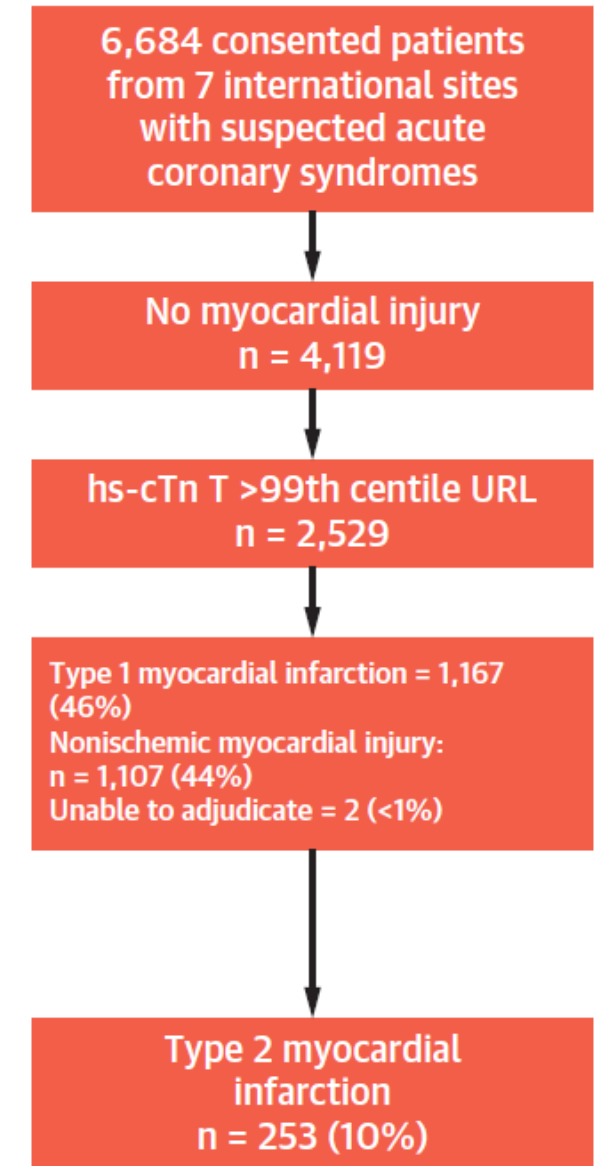
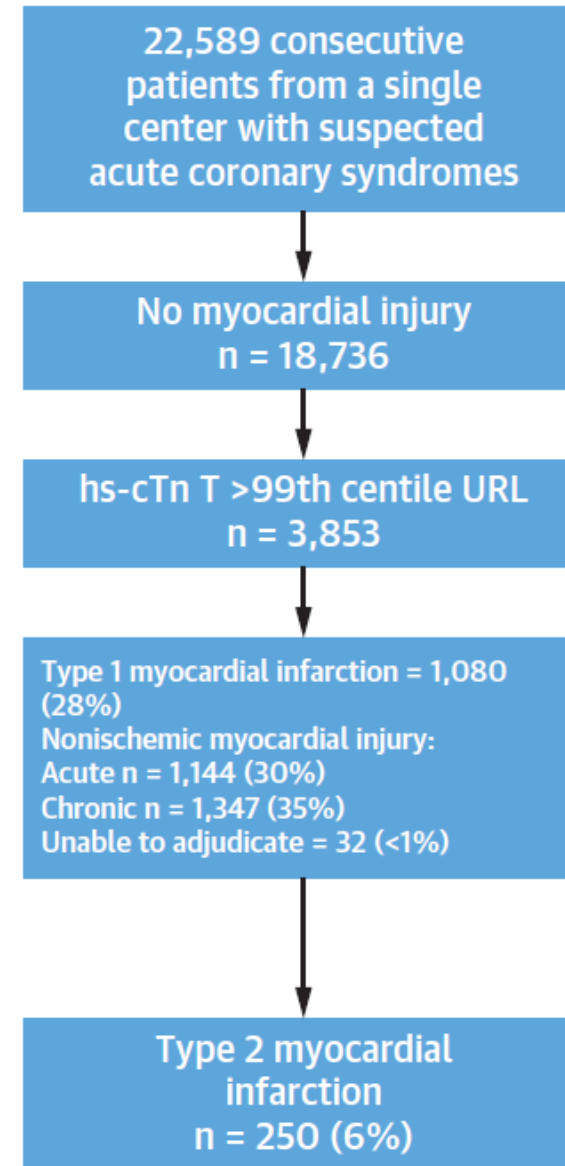
- A P A C E ; estudio prospectivo, multicéntrico e internacional.
 - Pacientes con dolor torácico de menos de 12 h de evolución.
 - 25 de abril de 2006- 2 de febrero de 2018.
- Exclusión: ERC dialítica, shock cardiogénico.

MÉTODC

Derivation Cohort



Validation Cohorts



PUNTO FINAL PRIMARIO

- IAM subsiguiente o muerte **por cualquier causa** al año.

PUNTO FINAL SECUNDARIO

- IAM subsiguiente o muerte de **causa cardiovascular** al año.

CARACTERÍSTICAS BASALES

	Derivation Cohort (n = 1,121)	Single-Center Validation Cohort (n = 250)	Multicenter Validation Cohort (n = 253)
Demographics			
Age, y	74 ± 14	72 ± 13	69 ± 14
Male	501 (45)	124 (50)	164 (65)
Medical history			
Myocardial infarction	163 (15)	48 (19)	69 (27)
Ischemic heart disease	454 (40) ^a	68 (27) ^b	105 (42) ^a
Cerebrovascular disease	135 (12)	20 (8)	22 (9)
Diabetes mellitus	147 (13)	56 (22)	67 (26)
Heart failure hospitalization	292 (26)	40 (16)	21 (8)
Anemia	398 (36)	100 (40)	63 (25)
Electrocardiogram			
Myocardial ischemia	383 (37)	68 (27)	104 (41)
Physiological parameters			
Heart rate, beats/min	105 ± 35	95 ± 31	100 ± 39
Systolic blood pressure, mm Hg	132 ± 30	141 ± 35	138 ± 31
Hematology and clinical chemistry			
Hemoglobin, g/L	126 ± 29	126 ± 27	137 ± 22
eGFR, mL/min/1.73 m ²	64 ± 25	65 ± 25	70 ± 28
Peak hs-cTnI, ng/L	125 (48-604)	-	-
Peak hs-cTnT, ng/L	-	78 (34-177)	43 (26-87)
Mechanism of myocardial injury			
Coronary mechanisms	35 (3)	1 (<1)	20 (8)
Hypoxia	219 (20)	42 (17)	13 (5)
Anemia	95 (9)	28 (11)	14 (6)
Severe hypertension	61 (5)	22 (9)	47 (19)
Tachyarrhythmia	616 (55)	113 (45)	137 (54)
Hypotension	89 (8)	22 (9)	9 (4)



RESULTADOS

	Derivation Cohort (n = 1,121)	Single Center Validation Cohort (n = 250)	Multicenter Validation Cohort (n = 253)
Primary outcome			
Myocardial infarction or all-cause death	297 (27)	66 (26)	35 (14)
Secondary outcomes			
Myocardial infarction	49 (4)	13 (5)	12 (5)
All-cause death	258 (23)	60 (24)	28 (11)
Cardiovascular death	120 (11)	19 (8)	15 (6)
Noncardiovascular death	138 (12)	41 (16)	13 (5)

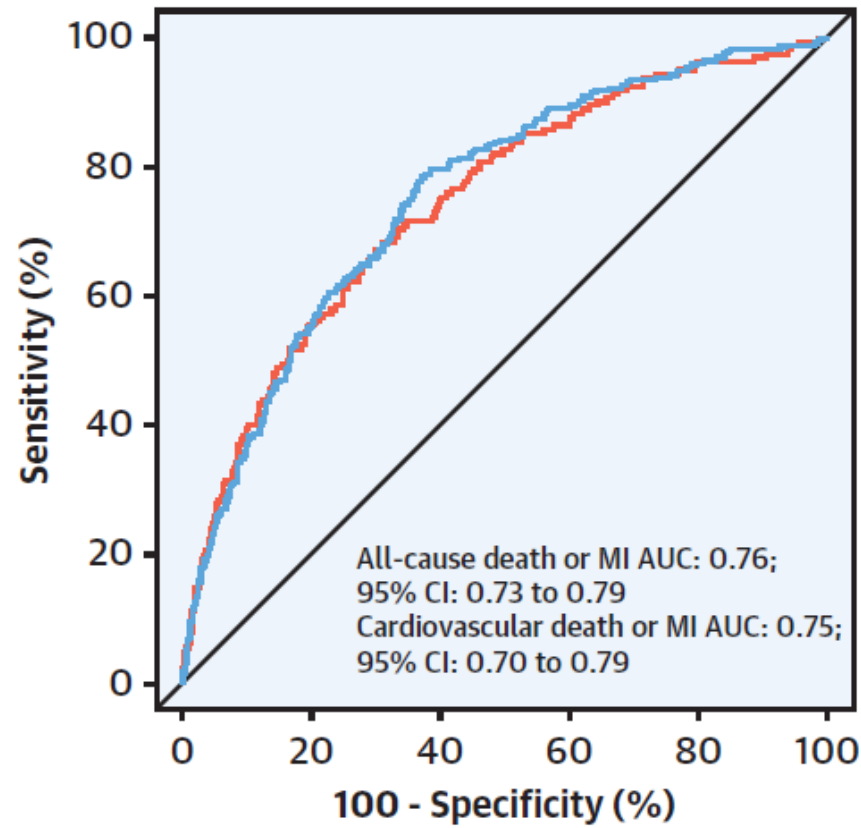
RESULTADOS

	Univariable HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
Anemia	2.21 (1.76-2.78)	1.52 (1.19-1.95)
Heart failure hospitalization	2.20 (1.75-2.78)	1.53 (1.19-1.96)
Previous myocardial infarction	1.89 (1.45-2.48)	
Diabetes mellitus	1.87 (1.41-2.49)	1.36 (0.99-1.86)
Ischemic heart disease	1.78 (1.42-2.24)	1.09 (0.84-1.40)
Cerebrovascular disease	1.76 (1.31-2.37)	
Age, y ^a	1.68 (1.21-2.33)	1.67 (1.19-2.34)
Myocardial ischemia on ECG	1.40 (1.11-1.75)	1.18 (0.93-1.50)
Log peak hs-cTnI, ng/L ^b	1.35 (1.16-1.57)	1.32 (1.12-1.55)
T-wave inversion on ECG	1.31 (0.98-1.75)	
Primary presentation with chest pain	1.30 (1.01-1.65)	
ST-segment deviation on ECG	1.21 (0.94-1.54)	
Male	0.96 (0.76-1.21)	
LBBB	0.96 (0.77-1.21)	
Heart rate, beats/min ^c	0.86 (0.71-1.04)	0.90 (0.74-1.10)
Atrial fibrillation	0.84 (0.66-1.07)	
eGFR, mL/min/1.73 m ² ^d	0.63 (0.54-0.73)	0.89 (0.75-1.05)

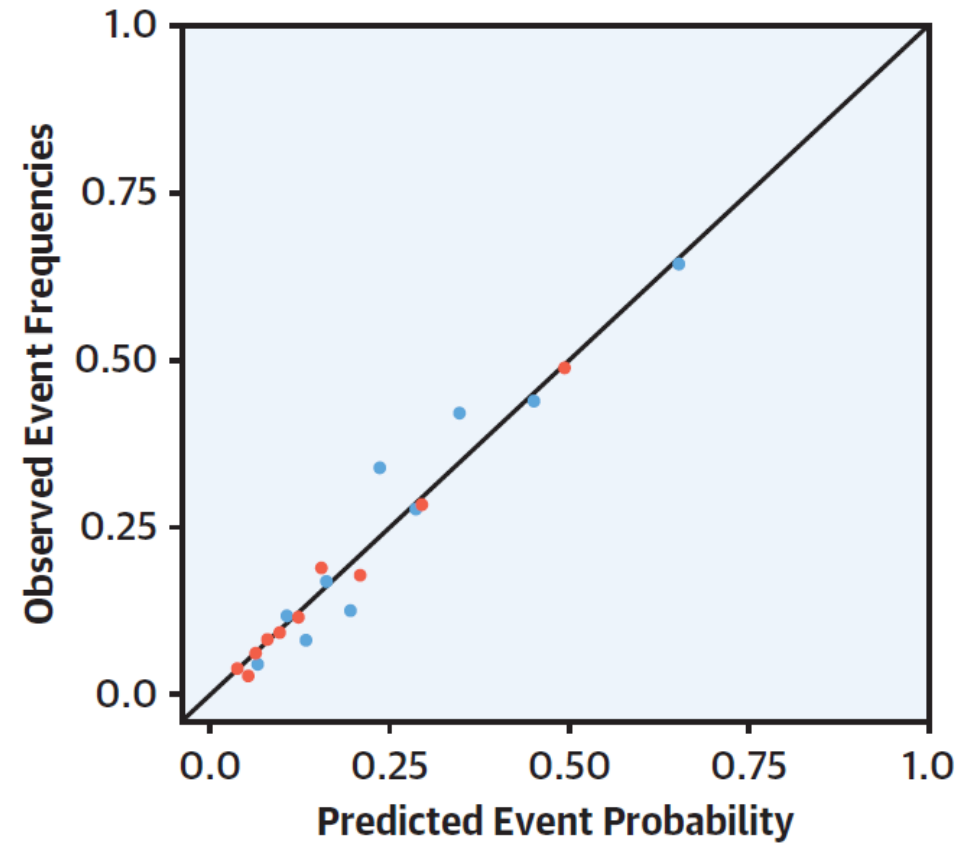


RESULTADOS

COHORTE DE DERIVACIÓN



— All-Cause Death or MI
— Cardiovascular Death or MI



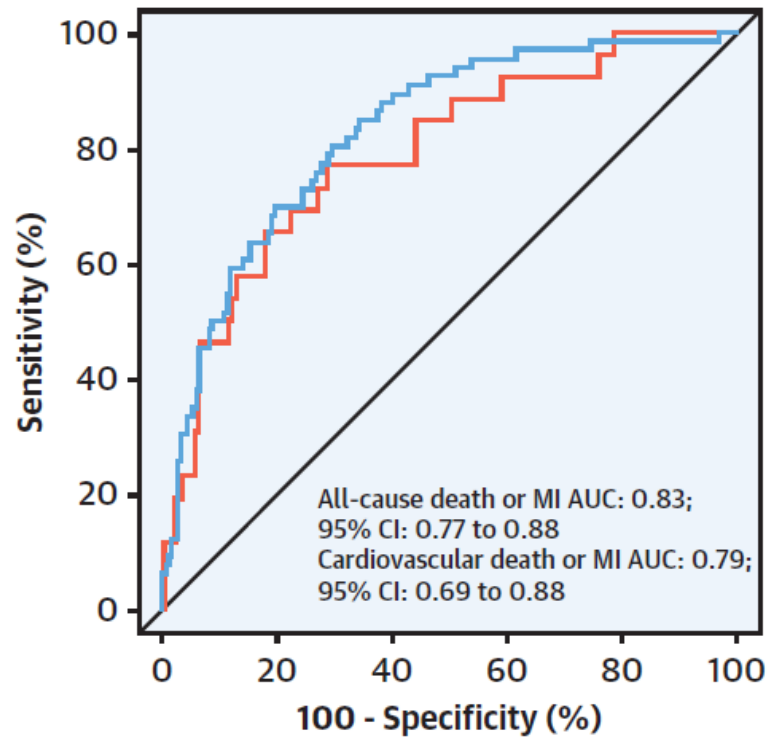
● All-Cause Death or MI
● Cardiovascular Death or MI

VALIDACIÓN EXTERNA



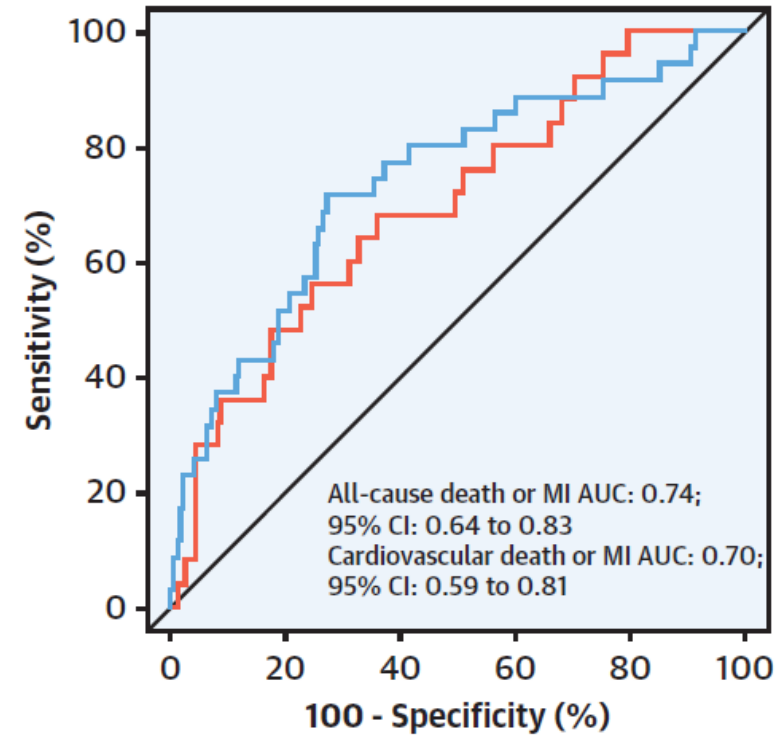
Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

MULTICÉNTRICO



— All-Cause Death or MI
— Cardiovascular Death or MI

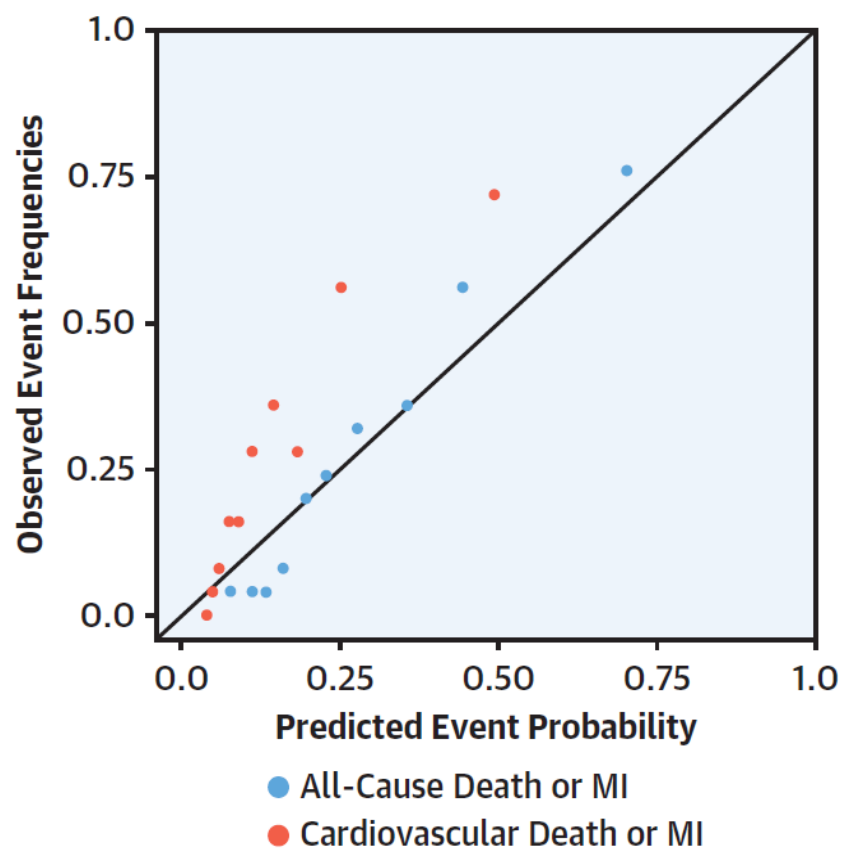
CENTRO ÚNICO



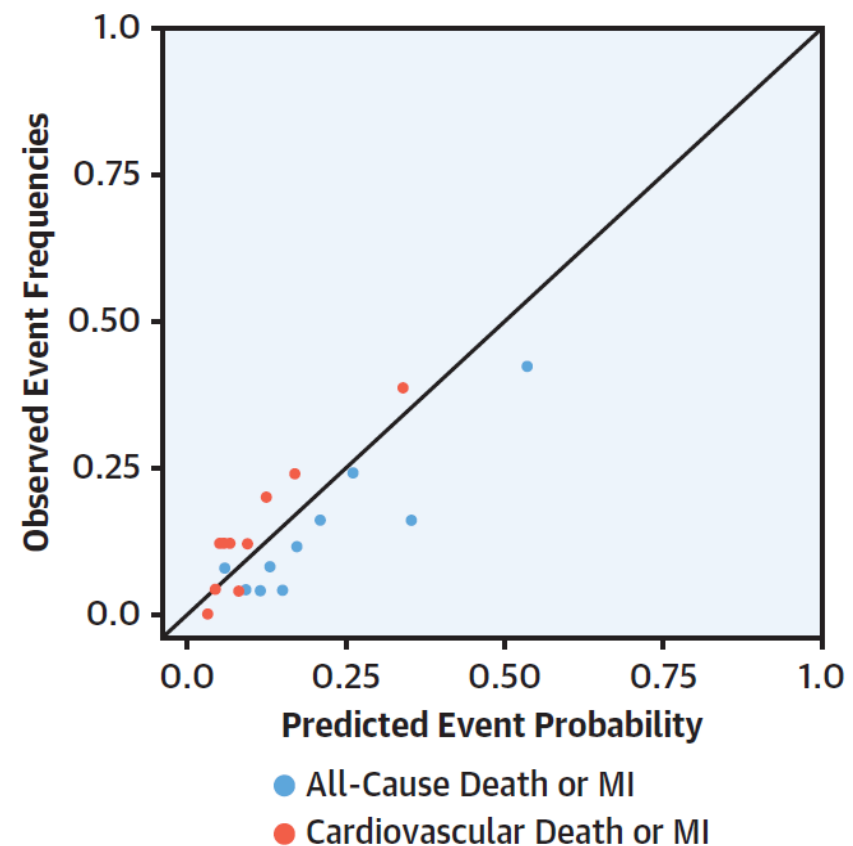
— All-Cause Death or MI
— Cardiovascular Death or MI

VALIDACIÓN EXTERNA

MULTICÉNTRICO



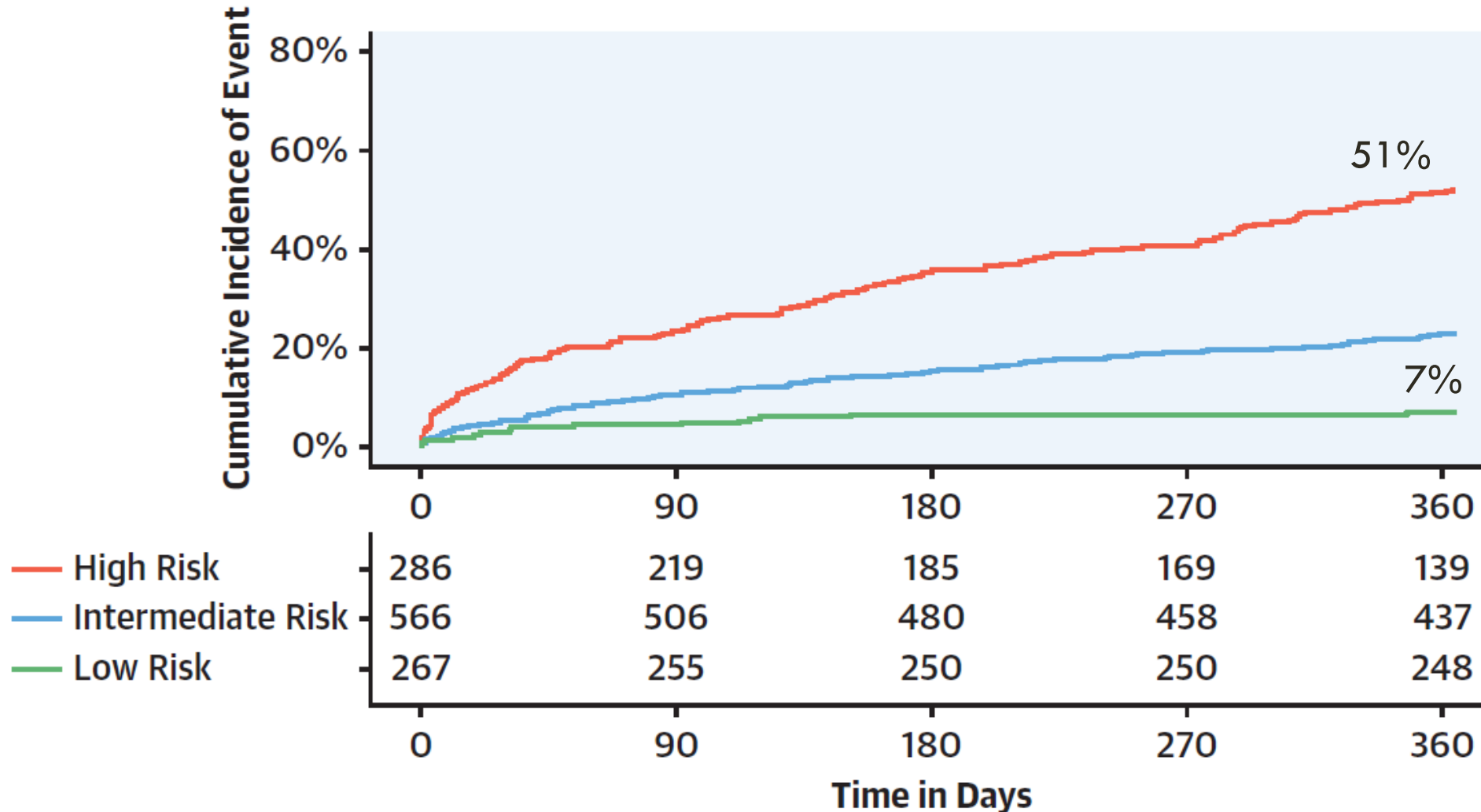
CENTRO ÚNICO



RESULTADOS

- Además, se comparó el T2 score vs. GRACE para predecir el punto final primario donde se demostró mejor discriminación en todas las cohortes con el primero (AUC de 0.76 [95% CI: 0.73-0.79] vs AUC of 0.71[95% CI 0.67-0.74; P:0.038])

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO



CENTRO ÚNICO

Alto R: 60%

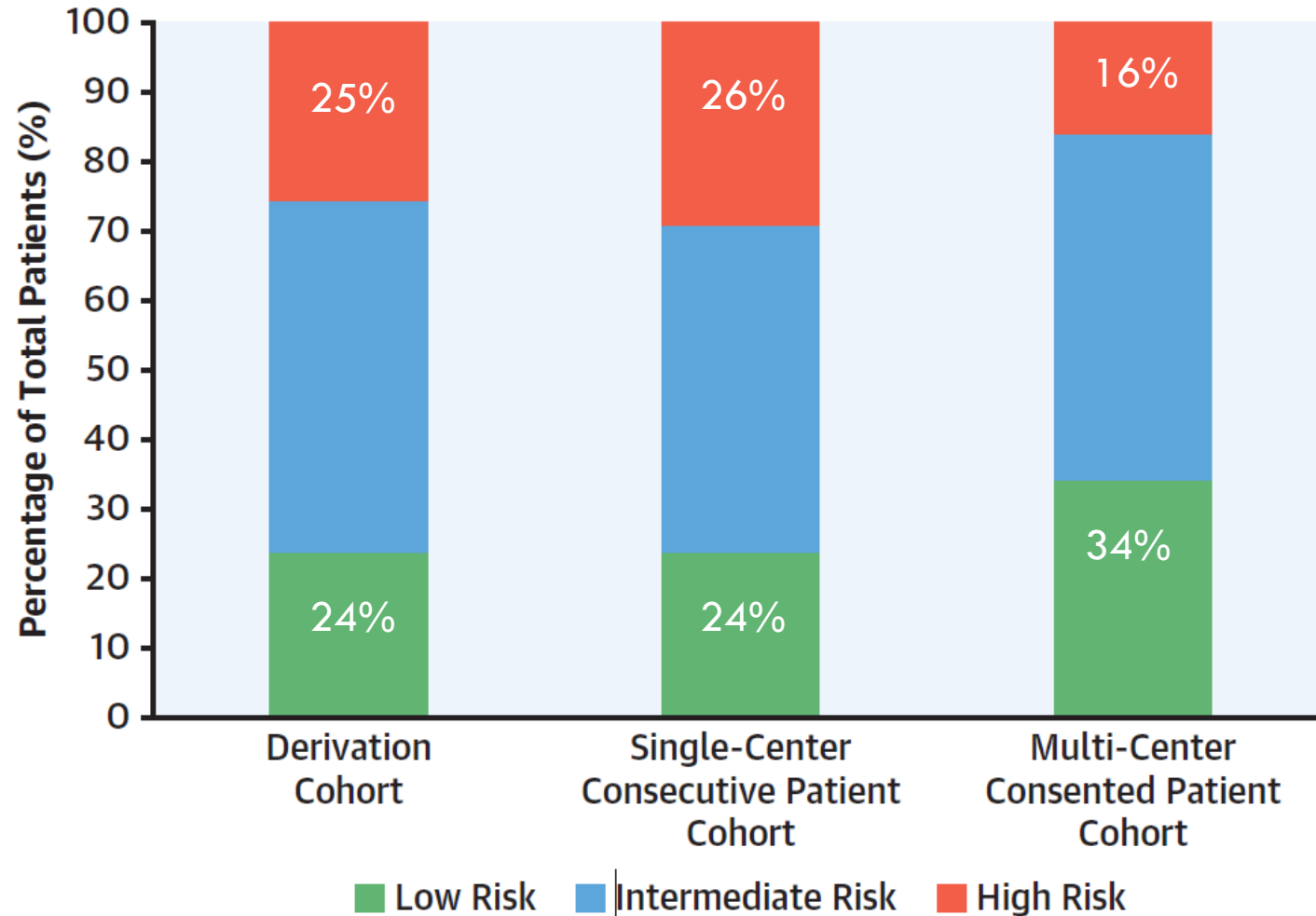
Bajo R: 3%

MULTICÉNTRICO

Alto R: 35%

Bajo R: 5%

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO



ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

- Los umbrales de riesgo para el punto final secundario se comportaron de manera similar, con una tasa de eventos observados del 32 % en la categoría de alto riesgo y del 4 % (9 de 252) en la categoría de bajo riesgo.

DISCUSIÓN

- El siguiente estudio derivó y validó externamente una herramienta de estratificación de riesgo para guiar el pronóstico en pacientes con IAM tipo 2.
- Se mostró que las variables clínicas registradas de forma rutinaria se pueden utilizar para estimar la probabilidad de IAM posterior y muerte por cualquier causa o muerte por enfermedad cardiovascular al año.
- En el futuro, esta herramienta puede ser útil para los médicos en la práctica para identificar a los pacientes con mayor riesgo de futuros eventos cardiovasculares.

DISCUSIÓN

- Investigaciones previas han demostrado que el algoritmo GRACE 2.0 recomendado por la guía es menos efectivo en pacientes con IAM tipo 2 que en los tipo 1.
- Si bien este score facilita la identificación de los pacientes con mayor riesgo de IAM o muerte en el futuro (para permitir una comparación directa con el GRACE), la IC también es un resultado importante y es probable que la predicción del riesgo pueda refinarse aún más con imágenes cardíacas.

DISCUSIÓN

- La enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda son altamente prevalentes.
- En un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con IAM tipo 2, se identificó arteriopatía coronaria en el 68 % y fue obstructiva en el 30 %.
- Es importante destacar que esto no se reconocía previamente en más de la mitad, con menos de un tercio de los pacientes que tomaban un antiplaquetario y una estatina.
- De manera similar, se identificó disfunción sistólica del VI en el 34% de los pacientes, y menos de un tercio tomaba un IECA o un BB.

DISCUSIÓN

- La mayoría de los eventos en la cohorte de derivación fueron atribuibles a causas cardiovasculares.
- El T2 score podría usarse para orientar la investigación adicional, como ecocardiografía, TC o CCG para guiar la terapia de prevención secundaria, pero requiere una evaluación prospectiva.
- En la cohorte de validación de pacientes consecutiva, se identificaron proporciones similares de pacientes con alto y bajo riesgo de eventos futuros.
- Sin bien esto difirió en la cohorte internacional multicéntrica, probablemente refleja el reclutamiento de una población de menor riesgo, ya que se buscó el consentimiento individual del paciente para obtener muestras de investigación adicionales para su almacenamiento.

FORTALEZAS

- Se desarrolló a partir de una gran cohorte de pacientes consecutivos, incluidos todos los que se presentaron en el hospital con sospecha de SCA, evitando el sesgo de selección.
- La puntuación se validó en 2 cohortes de pacientes independientes que abarcaban 11 sitios en 5 países de toda Europa.
- Se aplicaron covariables clínicas disponibles de forma rutinaria para maximizar la simplicidad de uso y presentó disponibilidad sin licencia para fomentar una mayor validación.

LIMITACIONES

- Aunque el GRACE se derivó en un registro global, T2 score se derivó en pacientes que residían en Escocia y eran tratados en un solo sistema de atención médica. Sin embargo, se brindó validación externa en 2 cohortes independientes que muestran que los hallazgos son generalizables.
- No se evaluó el desempeño del score en pacientes con lesión miocárdica aguda no isquémica.
- No se pudo incorporar todos los parámetros fisiológicos ni incluir información fenotípica conocida por influir en el pronóstico.
- Aunque esta herramienta parece delinear bien el riesgo, se requiere una evaluación prospectiva si se va a utilizar para guiar las decisiones de tratamiento en la práctica.

CONCLUSIÓN



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

El T2 score predice IAM y muerte por cualquier causa o enfermedad cardiovascular a 1 año con buena discriminación en pacientes con IAM tipo 2. Funciona bien en diferentes entornos de atención médica y podría ayudar a los médicos a pronosticar, así como a orientar la investigación y las terapias preventivas de manera más efectiva.

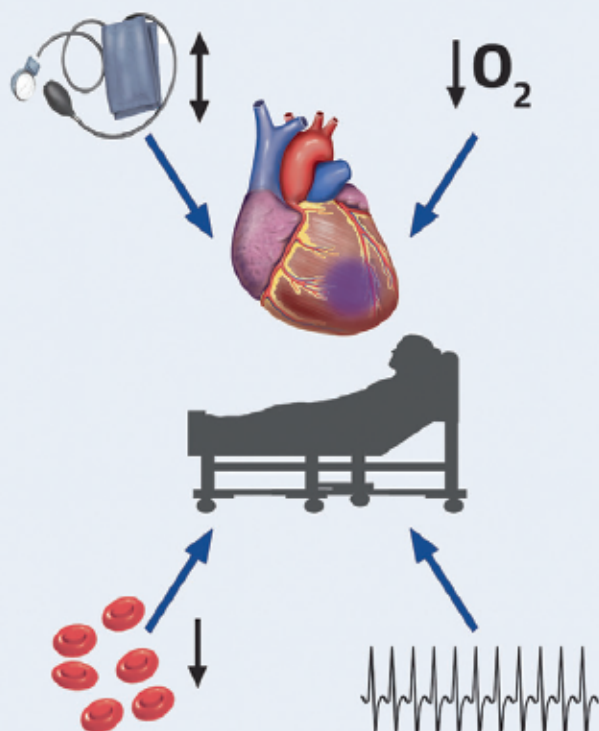
PICOTS

- P** 1121 pacientes con sospecha de SCA en cohorte de derivación, 250 en la de centro único y 253 en la multicéntrica. Edad promedio 70 años, leve predominio masculino. Ppales comorbilidades: cardiopatía isquémica, anemia, DBT, hospitalizaciones por IC y taquiarritmia como principal mecanismo de isquemia (50%).
- I** Ensayo clínico controlado aleatorizado prospectivo, simple ciego con validación externa en 2 estudios observacionales de cohorte prospectivos, uno multicéntrico y otro de un único centro.
- C** Capacidad de predecir mortalidad e IAM futuros del T2 score vs otros scores de riesgo como GRACE.
- O** El T2 score (edad, cardiopatía isquémica, IC, DBT, isquemia miocárdica en ECG, FC [0.90 (0.74-1.10)], anemia, tasa de filtración glomerular y TUS) fue un buen predictor de muerte por cualquier causa e IAM futuro (AUC: 0.76; 95% CI: 0.73-0.79) con una validación similar tanto en el estudio de centro unico (AUC: 0.83; 95% CI: 0.77-0.88) como multicéntrico (AUC: 0.74; 95% CI: 0.64-0.83) y presentó mejor discriminación que el GRACE en todas las cohortes.
- T** Derivación: junio de 2013- marzo de 2016/ Centro único: enero de 2011- octubre de 2014/ Multicéntrico: abril de 2006- febrero de 2018.
- S** Escocia, Estocolmo y 5 países europeos (R. Checa, Italia, Polonia, Suiza, España)

Presentation

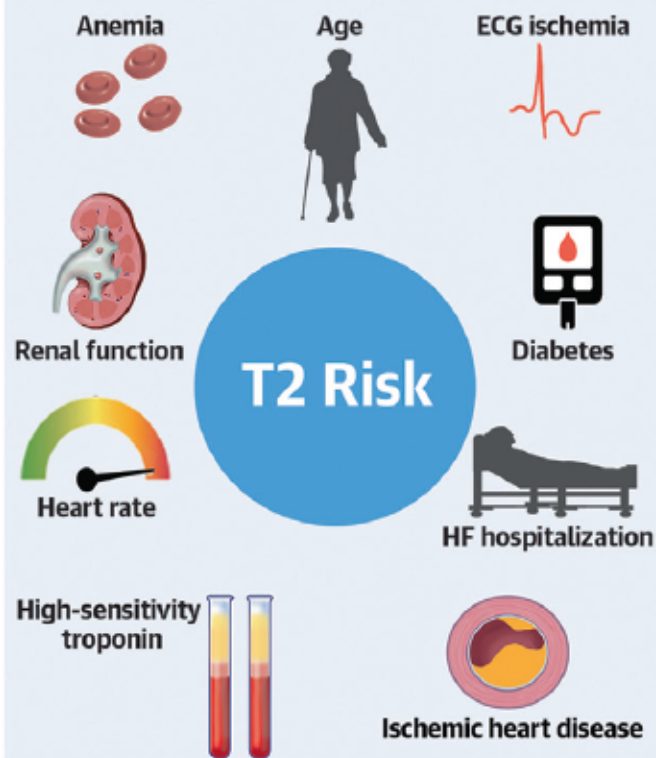
Type 2 Myocardial Infarction

- Supply/demand imbalance
- Multifactorial etiology



Derivation of Risk Tool

1,121 consecutive patients with adjudicated type 2 MI



AUC: 0.76
(95% CI: 0.73-0.79)
For death or MI at 1 year

External Validation

503 patients
5 countries

Robust discrimination and calibration

Use in Practice

Low T2 Risk

- Young
- Tachyarrhythmia
- No CV risk factors
- Lower troponin

High T2 Risk

- Middle age
- Pneumonia
- Prior CV disease
- Higher troponin

T2 Risk may identify patients at both high and low risk and could be used to guide investigation and treatment of underlying CV disease.

Improving Risk Stratification for Patients With Type 2 Myocardial Infarction



Caelan Taggart, MD,^{a,*} Karla Monterrubio-Gómez, PhD,^{b,*} Andreas Roos, MD, PhD,^{c,d} Jasper Boeddinghaus, MD,^a Dorien M. Kimenai, PhD,^a Erik Kadesjo, MD, PhD,^{c,e} Anda Bularga, MD,^a Ryan Wereski, MD,^a Amy Ferry, PhD,^a Matthew Lowry, MD,^a Atul Anand, MD, PhD,^a Kuan Ken Lee, MD,^a Dimitrios Doudesis, MSc,^{a,f} Ioanna Manolopoulou, PhD,^g Thomas Nestelberger, MD,^h Luca Koechlin, MD,^h Pedro Lopez-Ayala, MD,^h Christian Mueller, MD,^h Nicholas L. Mills, MD, PhD,^{a,f} Catalina A. Vallejos, PhD,^{b,i,†} Andrew R. Chapman, MD, PhD^{a,†}



Sofía Pizarro
Residencia de Cardiología
Hospital Argerich

Figure 8: Risk equation for the *T2-risk* tool

$$\begin{aligned} LP = & -2.714 + 0.029 * \text{Age} - 6.063e-06 * \max(\text{Age} - 48, 0)^3 + 1.244e-04 * \max(\text{Age} - 71, 0)^3 - \\ & 2.228e-04 * \max(\text{Age} - 81, 0)^3 + 1.044e-04 * \max(\text{Age} - 91, 0)^3 - 0.017 * \text{eGFR} + \\ & 4.280e-06 * \max(\text{eGFR} - 31, 0)^3 - 8.975e-06 * \max(\text{eGFR} - 65, 0)^3 + \\ & 4.695e-06 * \max(\text{eGFR} - 96, 0)^3 + 0.110 * \log(\text{Peakhs-cTN}) + 0.418 * \mathbb{1}(\text{Anaemia} = \text{yes}) + \\ & 0.168 * \mathbb{1}(\text{MIschaemia} = \text{yes}) + 0.425 * \mathbb{1}(\text{HFHospitalisation} = \text{yes}) + 0.306 * \mathbb{1}(\text{Diabetes} = \text{yes}) + \\ & 0.083 * \mathbb{1}(\text{IHD} = \text{yes}) + 0.006 * \text{HeartRate} - 2.058e-06 * \max(\text{HeartRate} - 65, 0)^3 + \\ & 3.469e-06 * \max(\text{HeartRate} - 100, 0)^3 - 1.412e-06 * \max(\text{HeartRate} - 151, 0)^3. \end{aligned}$$

$$S_0(365) = 0.7785566$$