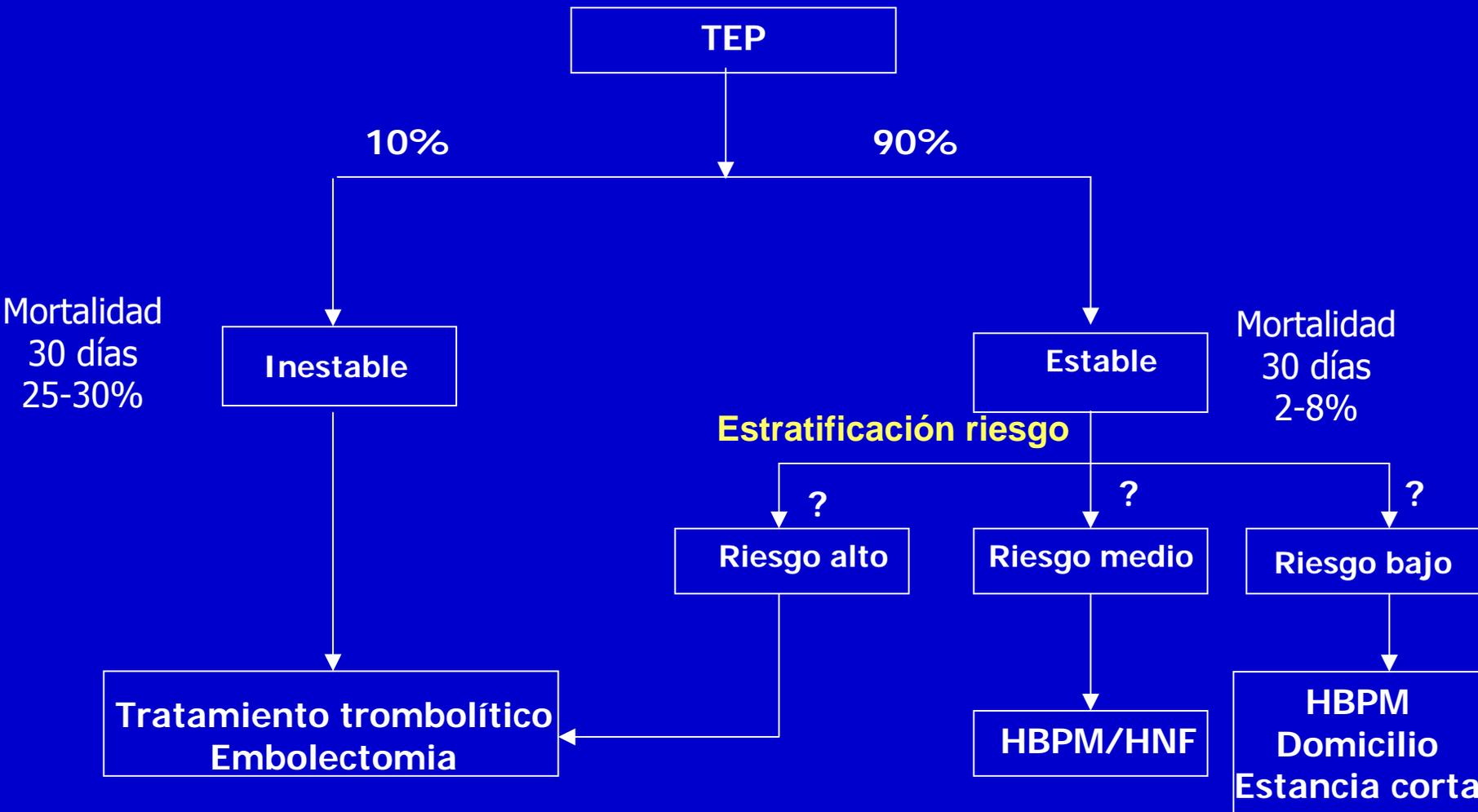


MARCADORES BIOLÓGICOS
en la estratificación de
riesgo
en la embolia pulmonar

A FAVOR

Dr. Enric Grau
Servei d'Hematologia
Hospital Lluís Alcanyís
Xàtiva



Estratificación de riesgo

- Escala clínica
- Ecocardiografía transtorácica (ETT)
- Angio-TAC
- Marcadores biológicos

ESCALA CLINICA

Escala de Aujesky

Edad	años
Sexo masculino	+ 10
Cáncer	+ 30
ICC	+ 10
Enfermedad pulmonar crónica	+ 10
Pulso ≥ 110	+ 20
TA < 100 mmHg	+ 30
FR ≥ 30	+ 20
T < 36 °C	+ 20
Afectación nivel consciencia	+ 60
Sat Oxigeno $< 90\%$	+ 20

VPN 98-99%; VPP 11-14% (mortalidad 3 meses)

Aujesky D et al. Eur Heart J 2006;27:476-81

ESCALA CLINICA ECG

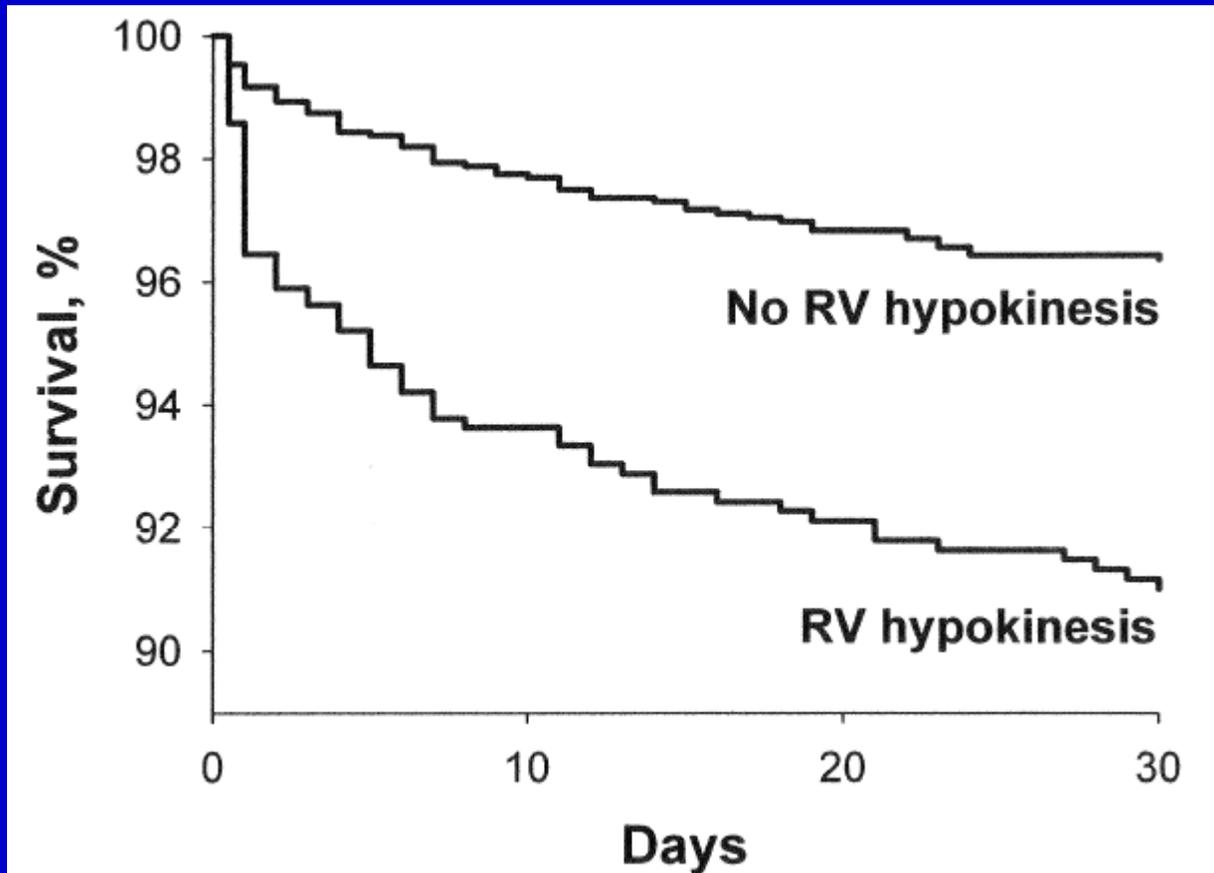
Characteristic		Present	Absent	Score
Tachycardia (>100 beats/min)?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Incomplete Right Bundle Branch Block?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Complete Right Bundle Branch Block?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
T wave inversion in all leads V1 through V4?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
T wave inversion in lead V1:	< 1 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
	1 – 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
	> 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
<i>If Present Check Maximum only. If absent, leave blank.</i>				
T wave inversion in lead V2:	< 1 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
	1 – 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
	> 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
<i>If Present Check Maximum only. If absent, leave blank.</i>				
T wave inversion in lead V3:	< 1 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
	1 – 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
	> 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
<i>If Present Check Maximum only. If absent, leave blank.</i>				
S wave in lead I?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
Q wave in lead III?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
Inverted T wave in lead III?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
	- If all of SI QIII TIII is present, add			2
				Max = 21

Score ≥ 10 Sens. 23,5% Espec. 97,7% (Hipertensión pulmonar severa)

Daniel K et al. Chest 2001;120:474-81

ETT

SUPERVIVENCIA EN TEP ESTABLE



Kucher N et al. Arch Intern Med 2005;165:1777-81.

ETT POSITIVA EN TEP ESTABLE

ALTEPLASA+HEPARINA VERSUS HEPARINA

	Alteplasa+HNF (n=118)	HNF (n=176)	p
CCC	12 (10,2%)	34 (24,6%)	0,004
Mortalidad	4 (3,4%)	3 (2,2%)	0,71
Recidiva ETV	4 (3,4%)	4 (2,9%)	0,89
Hemorragia fatal	0	1 (0,7%)	1,0

Alteplasa: 10 mg en bolus y 90 mg en 2 horas

CCC: Curso clínico complicado

Konstantinides S et al. N Engl J Med 2002;347:1143-1150

ETT

VENTAJAS

- **Visión directa VD**
- **Estudios validación**

LIMITACIONES

- **Baja disponibilidad**
- **Complicado**
- **Lento**
- **Subjetivo**

Angio-TAC

Pronóstico TEP

- Escala obstrucción vascular
 - Qanadli SD (2001)
 - Mastora I (2003)
- Medida cavidades cardíacas
 - Ratio diámetro VD/VI (Angio-TAC multidetector 4-CH)

ANGIO-TAC

Oclusión vascular

No factor pronóstico N

Ghaye B (2006)	82
Pech M (2007)	694
Araoz PA (2007)	1193

Sí factor pronóstico N VPN VPP

van der Meer R (2005)	69	99	16
Engelke C (2006)	99	96	24
Kline J (2006)	181*	77^	34^

•Hemodinámicamente estable

^ Cut-off 49% (escala de Mastora et al)

ANGIO-TAC

Medida cavidades cardíacas

Estudio	Nº	Ratio VD/VI	p
Schoepf UJ (2004)*	431	0,62-2,55	< 0,001
Ghaye B (2006)~	82	0,50-2,40	0,011
Araoz (2007)°	1193	0,48-2,06	0,52

* Mortalidad a los 30 días: VPN 92,3% VPP 15,6%

~ Mortalidad intrahospitalaria

° Mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días.

Marcadores biológicos

- Péptidos natriuréticos (BNP,NT-proBNP)
- Troponinas cardíacas I y T
- Proteínas de unión a ácidos grasos (H-FABP)
- Dímero D

MARCADORES BIOLÓGICOS

Mecanismos de formación

Marcador

Mecanismo

Péptidos

Dilatación
VD/Hipertensión
pulmonar

Troponinas

Lesión cardiomiocito
(micro-infartos)

H-FABP

Dímero D

Liberación del trombo

MARCADORES BIOLÓGICOS

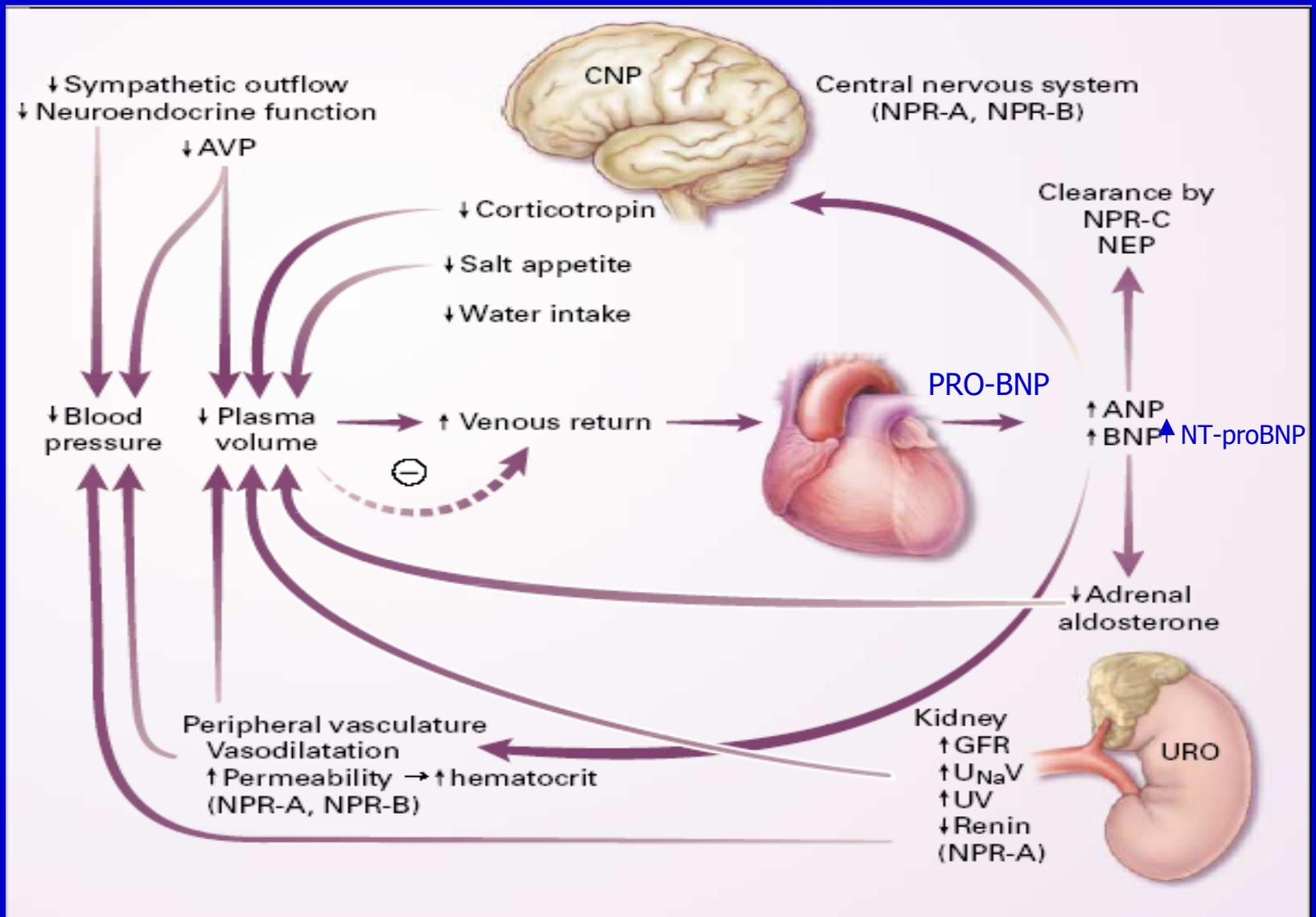
VENTAJAS

- Rápido
- Simple
- Dinámico
- Combinaciones

LIMITACIONES

- No específico
- No estudios validación
- Cut-offs no bien definidos

FISIOLOGIA PEPTIDOS NATRIURETICOS



PEPTIDOS NATRIURETICOS VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

Estudio	Nº	Péptido	Cut-off	VPN%[~]
Pruszczyk (2003)	79	BNP	88 pg/ml	100
ten Wolde (2003)	110	BNP	21,7*	99
Kucher (2003)	73	BNP	50 pg/ml	95
Sohne (2006)	387 [^]	BNP	0,5*	99
Pieralli (2006)	93	BNP	85 pg/ml	100
Kucher (2003)	73	NT-proBNP	500 pg/ml	97
Kostrubiec (2005)	100 [^]	NT-proBNP	600 pg/ml	100
Binder (2005)	124	NT-proBNP	1000 pg/ml	95

* pmol/L

[^]Hemodinámica estable

[~] CCC y mortalidad

PEPTIDOS NATRIURETICOS

VALOR PREDICTIVO POSITIVO

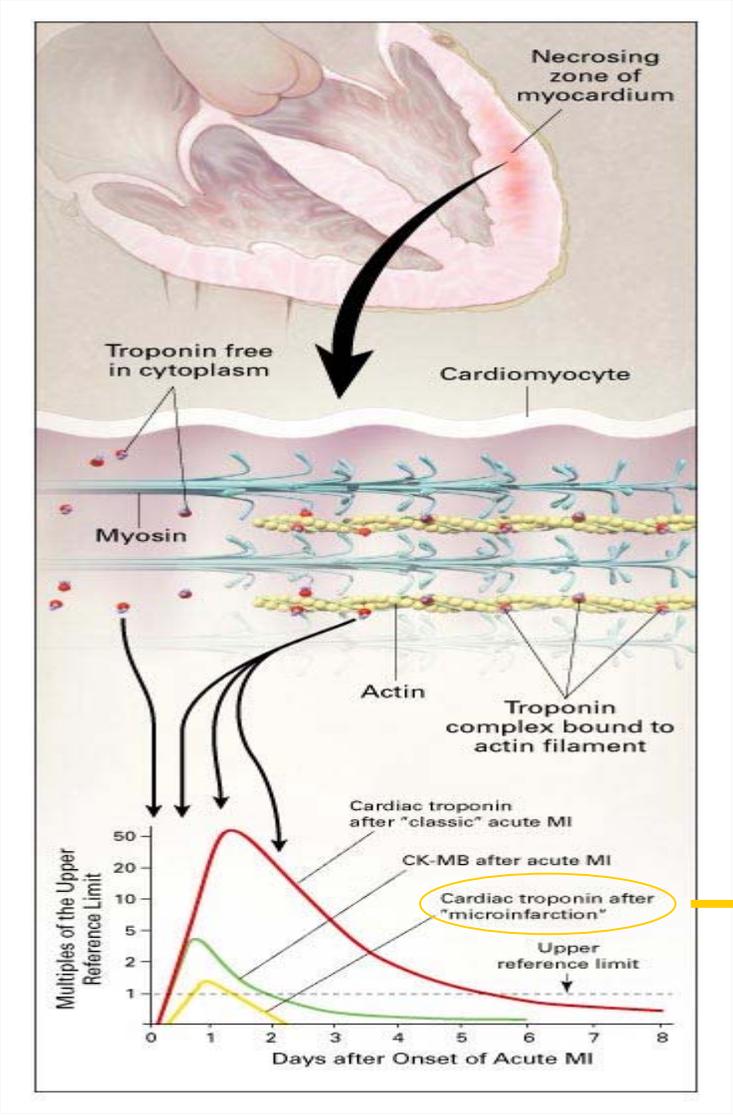
Estudio	Nº	Péptido	Cut-off	VPP% [~]
Pruszczyk (2003)	79	BNP	88 pg/ml	22,7
ten Wolde (2003)	110	BNP	21,7*	17
Kucher (2003)	73	BNP	90 pg/ml	57
Sohne (2006)	387 [^]	BNP	15,5*	10,3
Kline (2006)	181 [^]	BNP	90 pg/ml	53
Kucher (2003)	73	NT-proBNP	500 pg/ml	45
Binder (2005)	124	NT-proBNP	1000 pg/ml	25

* pmol/L

[^] Hemodinámica estable

[~] CCC y mortalidad

MECANISMO DE LIBERACION DE LA TROPONINA



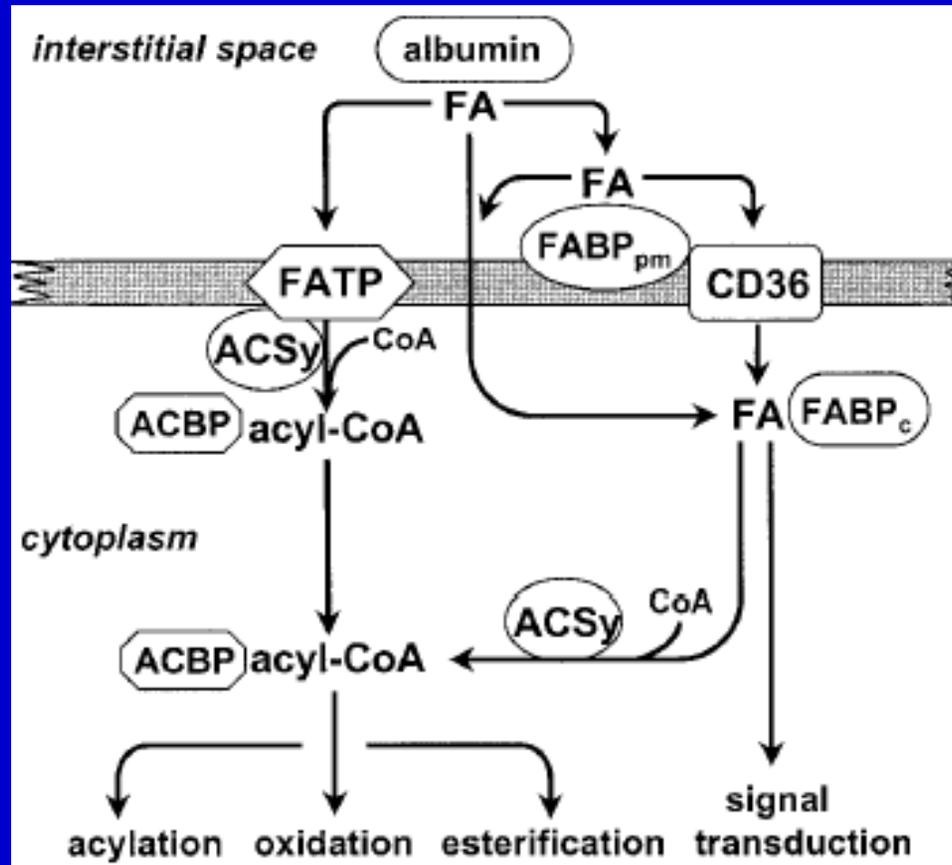
TROPONINA VALORES PREDICTIVOS

Estudio	Nº	Cut-off ng/ml	VPN%~	VPP%~
Giannitsis (2000)	56	0,1	97	44
Konstantinides (2002)	106	0,07	92	-
Janata (2003)	136	0,09	99	34
Kucher (2003)	91	0,06	95	64
Pruszczyk (2003)	64 [^]	0,01	100	25
Kostrubiec (2005)	100 [^]	0,07	90	23
Scridon (2005)	141	0,1	92	23
Kline (2006)	181 [^]	0,1	75	50

[^] Hemodinámica estable

~ CCC y mortalidad

H-FABP



H-FABP

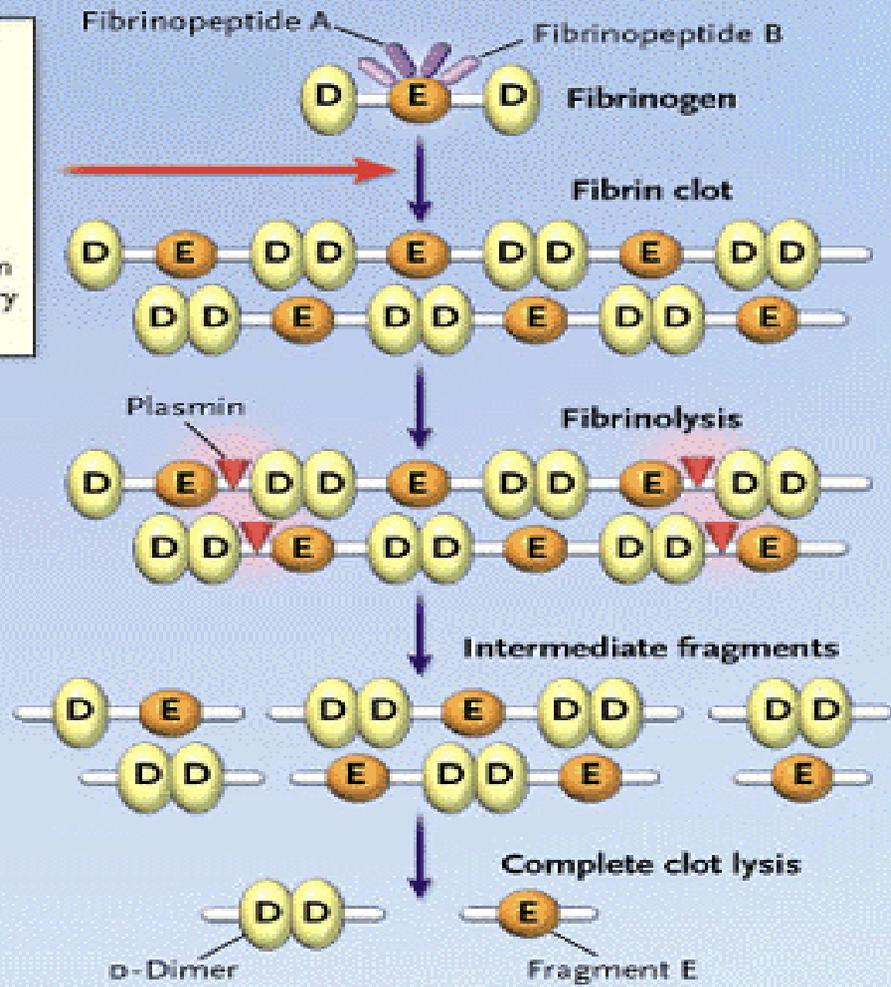
	Nº	Follow-up (meses)	Cut-off ng/ml	OR*	p
Kaczynska A (2006)	77	1	6	1,03	<0,0001
Puls M (2007)	107	1	6	3,50	<0,0001

* Mortalidad (global y relacionada con TEP)

**Kaczynska A et al. Clin Chim Acta 2006; 371:117-23.
Puls M et al. Eur Heart J 2007;28:224-9.**

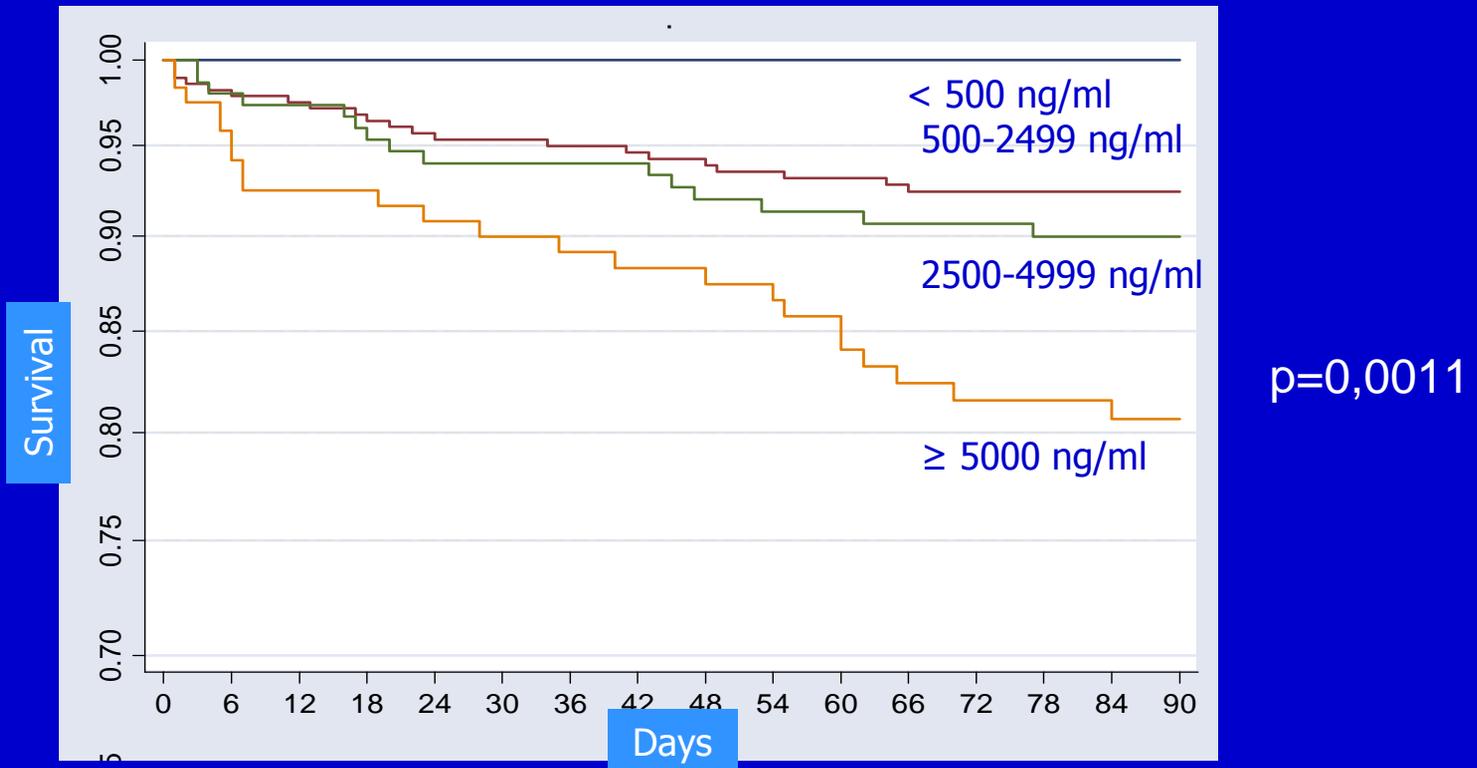
FORMACION DEL DIMERO D

Increased thrombin production due to
Surgery
Trauma
Infection
Inflammation
Disseminated intra-vascular coagulation
Pregnancy and delivery
Thrombosis



DÍMERO D

SUPERVIVENCIA EN EL TEP



Grau E et al. Crit Care Med 2007 (enviado publicación)

DIMERO D
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

	Nº	Follow-up meses	Cut-off ng/ml	VPN* %
Aujesky D (2006)	366	3	1500	99
Grau E (2007)	588	3	2500	95

* Mortalidad

Aujesky D et al. Thromb Haemos 2006;96:478-82
Grau E et al. Crit Care Med 2007 (enviado publicación)

DIMERO D
VALOR PREDICTIVO POSITIVO

	Nº	Follow-up meses	Cut-off ng/ml	VPP %
Kline J (2006)	181	6	8000	50*
Grau E (2007)	588	3	5000	20‡

* CCC

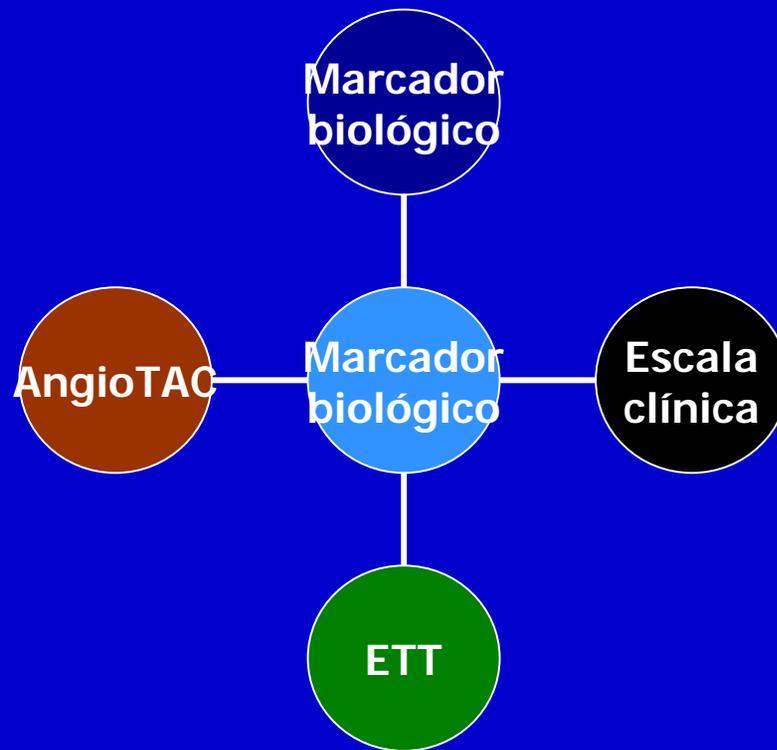
‡ Mortalidad

Kline J et al. Crit Care Med 2006;34:2773-80.

Grau E et al. Crit Care Med 2007 (enviado publicación)

ESTRATIFICACION DE RIESGO

MARCADORES BIOLÓGICOS



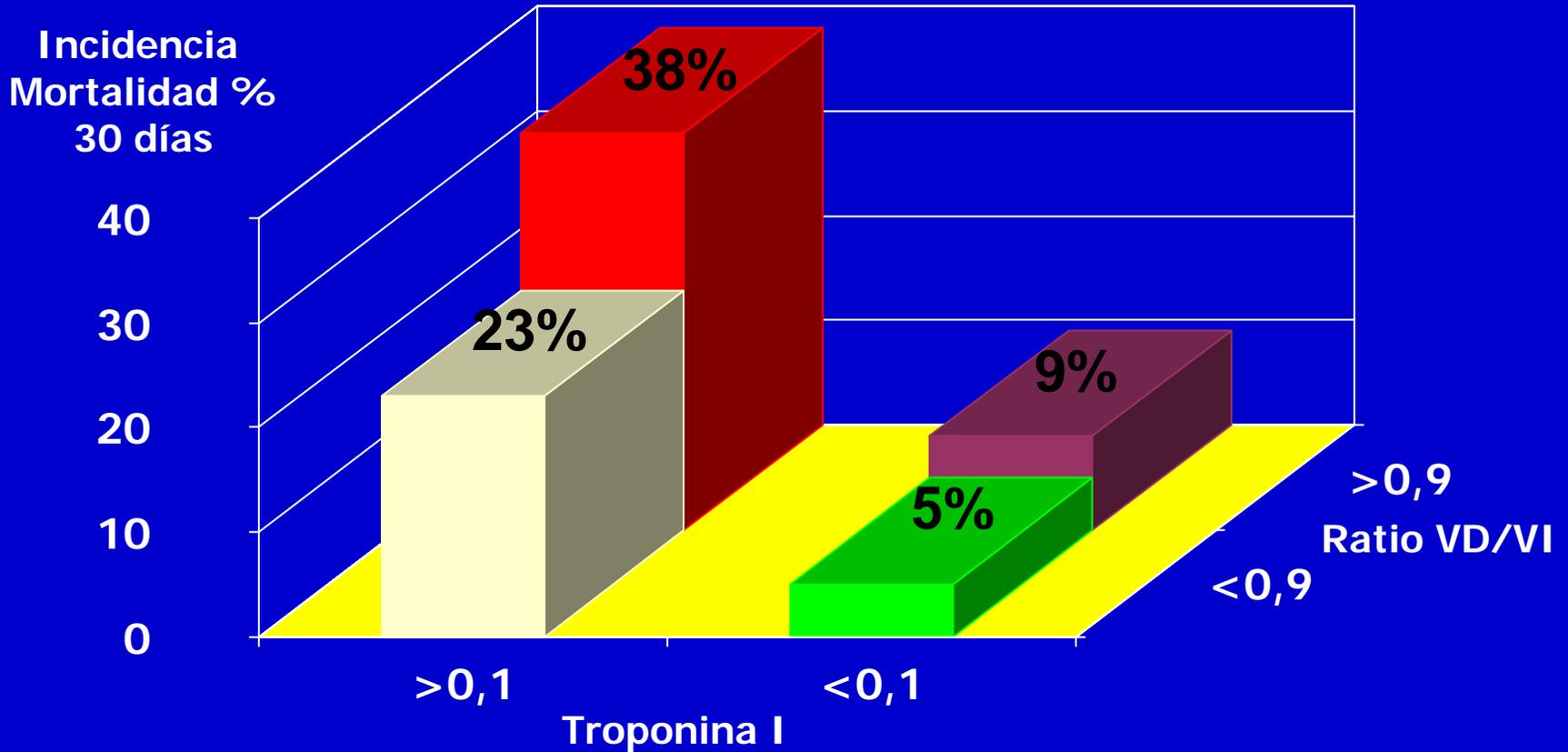
TROPONINA + ETT

	Sens.	Esp.	VPN*	VPP*
	%	%	%	%
Troponina I >0,06 ng/ml	86	86	95	64
ETT positiva	90	61	96	41
ETT+Troponina I	86	91	96	75

* CCC y mortalidad intrahospital

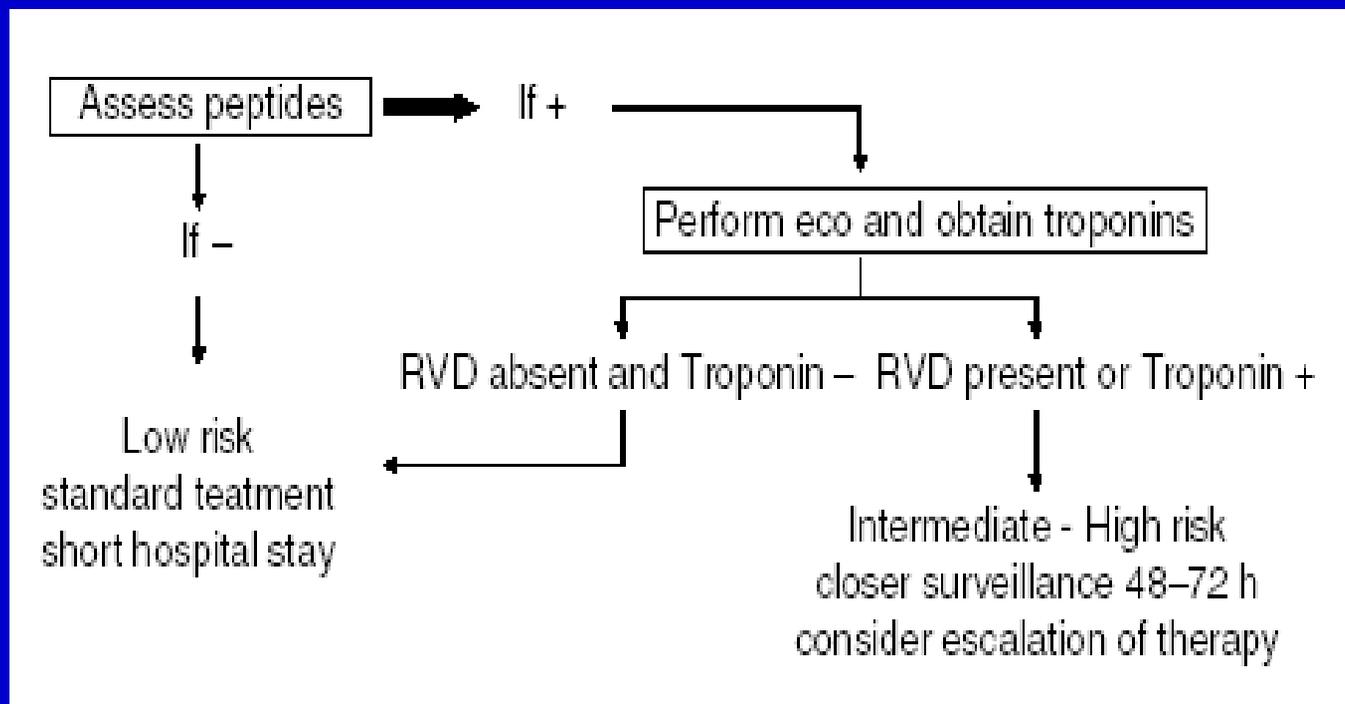
Kucher N et al. Eur Heart J 2003;24:1651-1656.

TROPONINA + ETT



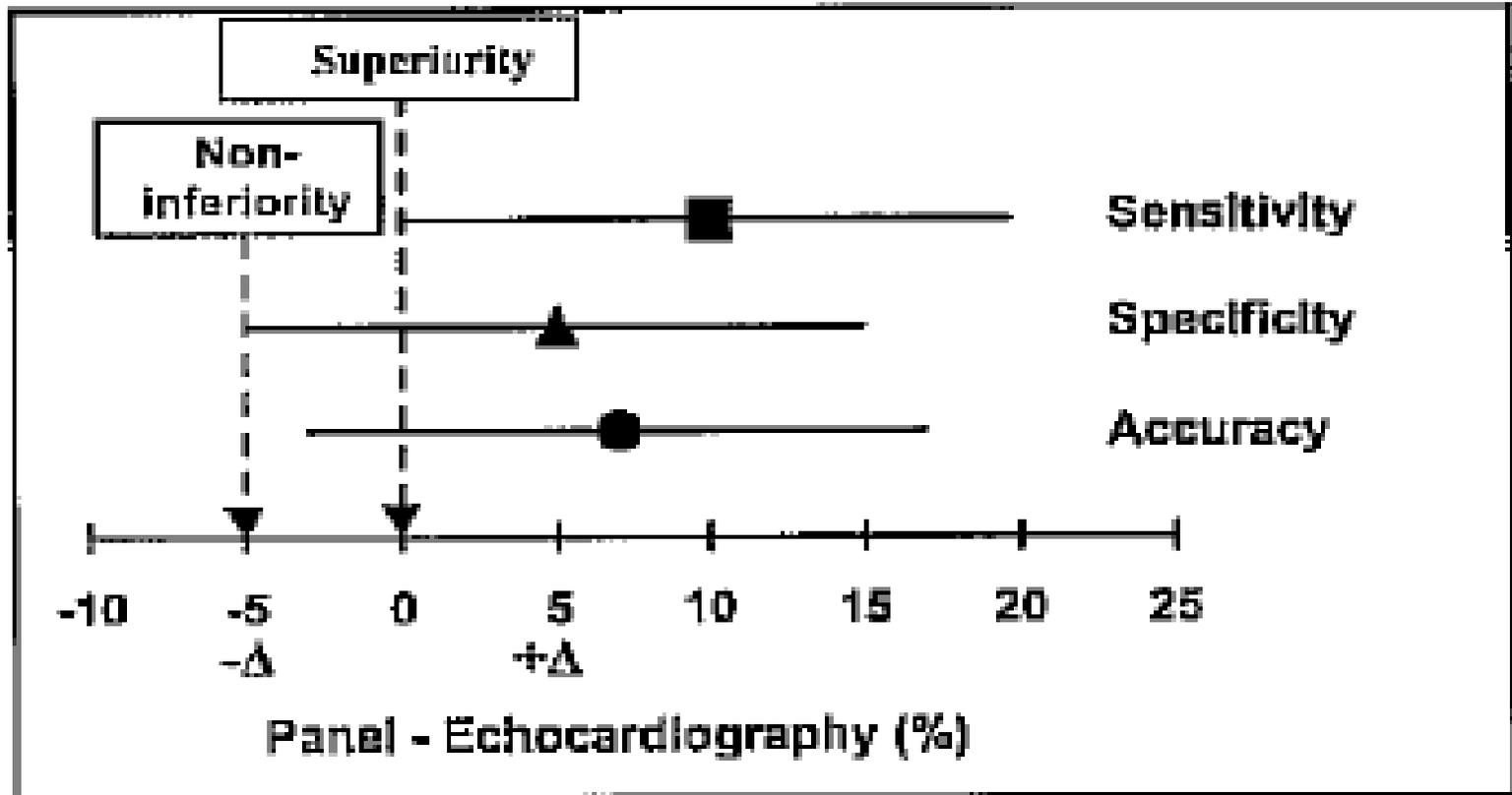
Scridon T et al. Am J Cardiol 2005;96:303-305.

ESTRATIFICACION DE RIESGO EN TEP MARCADORES BIOLOGICOS Y ETT



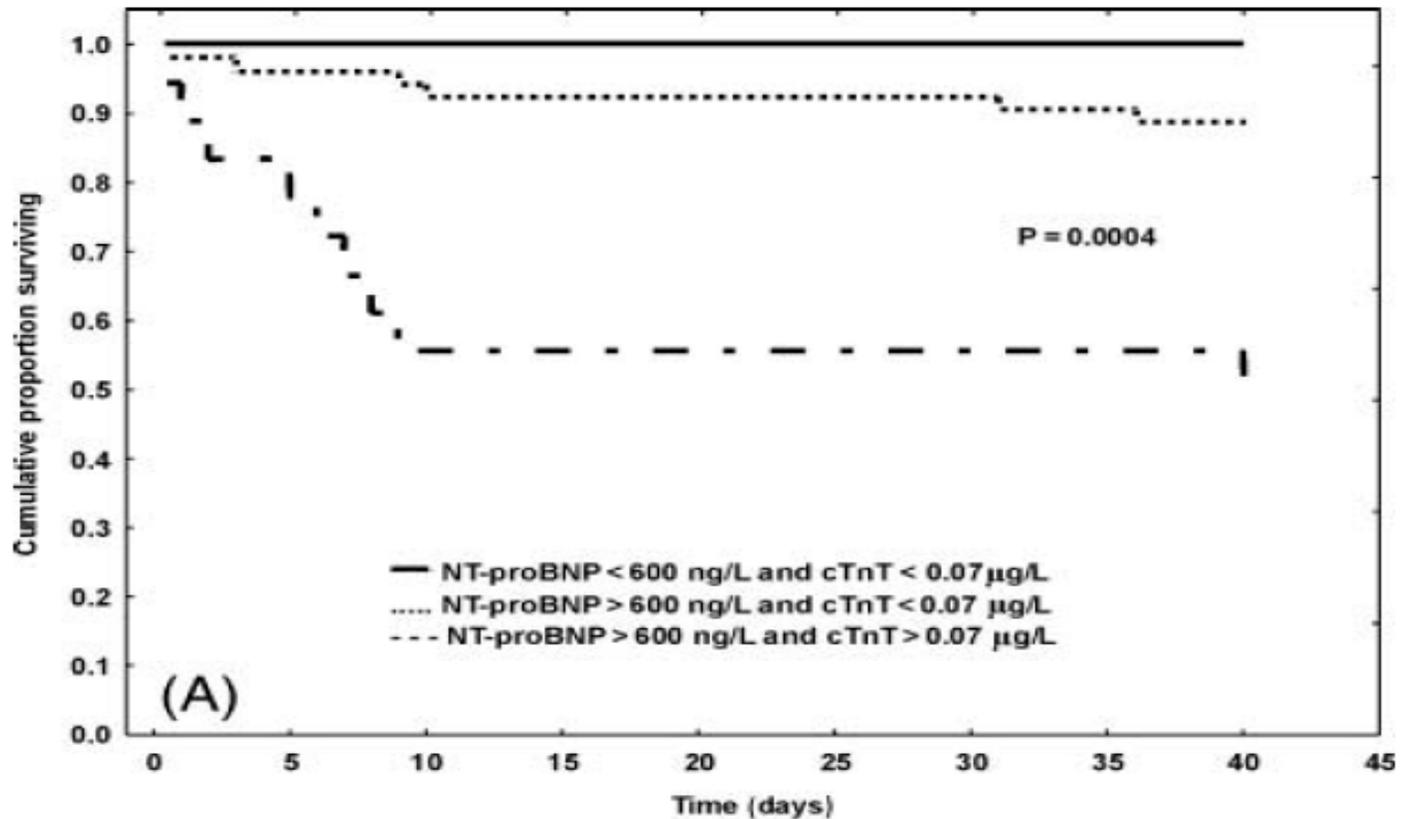
Greco F and Porto I. J Thromb Haemost 2006; 4: 550-551.

TROPONINA + ESCALA CLINICA



°Panel positivo: Sat O₂ <95%; Score de Daniel ECG >8 y Troponina >0,1 ng/ml
VPP Panel 42% ; VPP Ecocardiografía 36%

TROPONINA + PEPTIDOS



Kostrubiec M. Eur Heart J 2005;26:2166-2172

TROPONINA + PEPTIDOS

	Sens.	Esp.	VPN*	VPP*
	%	%	%	%
NT-proBNP >600	60	89	97	33
+				
cTnT >0,07				
ETT	77	41	100	13
positiva				

* Muerte a los 40 días

Kostrubiec M et al. Eur Heart J 2005;26:2166-2172.

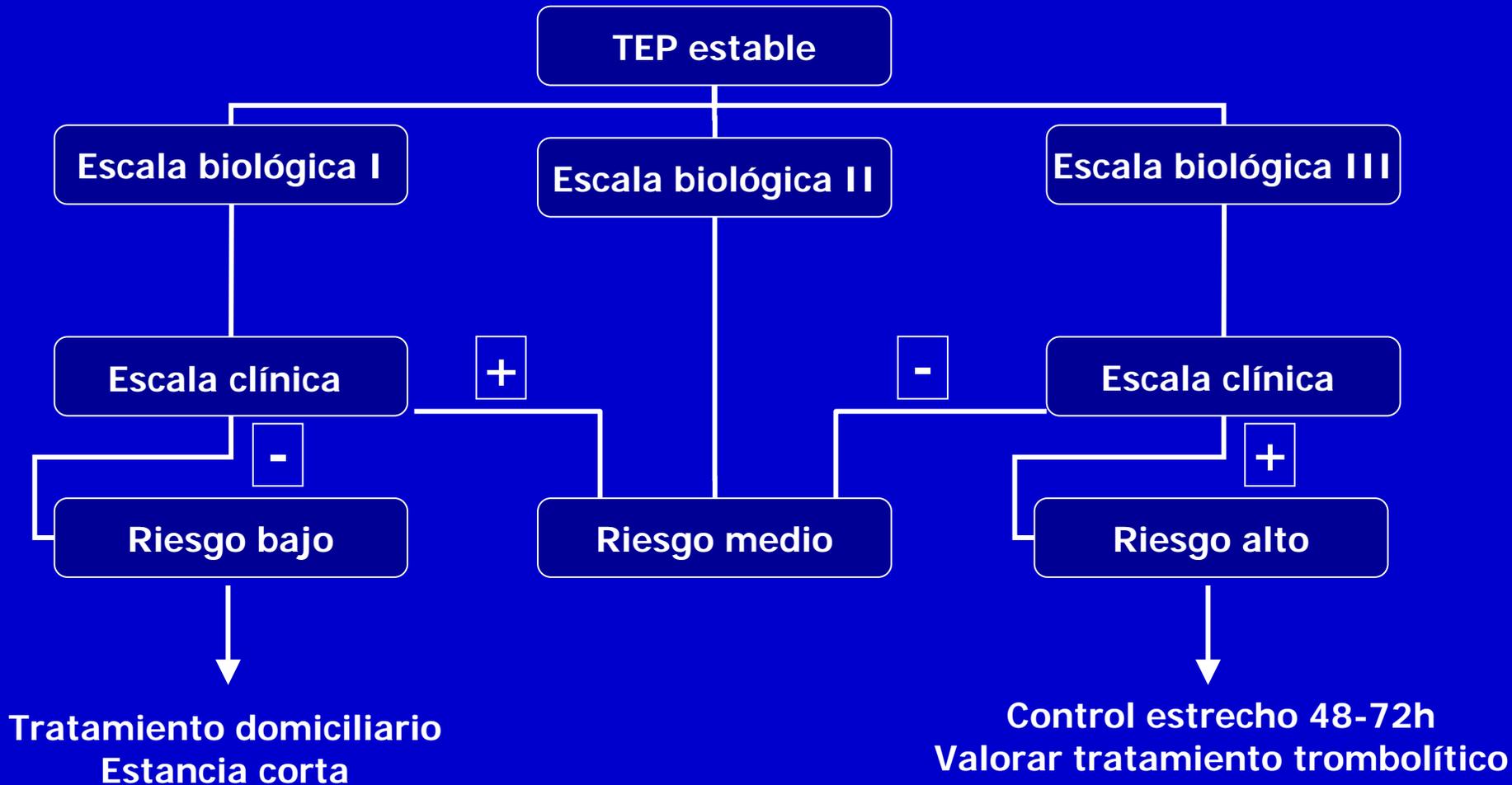
ESCALA BIOLÓGICA

COMBINACION MARCADORES BIOLÓGICOS

- **I.** BNP < 50 pg/ml / NT-proBNP < 500 pg/ml
Troponina < 0,1 ng/ml
Dímero D < 1500 ng/ml
- **II.** No criterios de **I** ni de **III**.
- **III.** BNP > 90 pg/ml / NT- proBNP > 600 pg/ml
Troponina > 0,1 ng/ml
Dímero D > 5000 ng/ml

ESTRATIFICACION DE RIESGO EN TEP

MARCADORES BIOLOGICOS Y ESCALA CLINICA



MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL TEP

CONCLUSIONES I

- 1. Son factores pronósticos independientes de curso clínico complicado y de mortalidad.**
- 2. Aportan sencillez, rapidez y dinamismo a la estratificación de riesgo.**
- 3. Niveles bajos junto a una Escala Clínica favorable podrían ser útiles para decidir el tratamiento ambulatorio o reducir la estancia hospitalaria.**

MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL TEP

CONCLUSIONES II

- 4. Niveles elevados junto a una ETT positiva o a una Escala Clínica desfavorable podrían utilizarse para decidir la administración de tratamiento trombolítico.**
- 5. Deben efectuarse estudios prospectivos que validen las estrategias que incorporan los marcadores biológicos en la estratificación de riesgo en el TEP.**