

Pronóstico de la EP y diversos reactivos de D-dímero



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

PRONÓSTICO DE LA EP

- **Muerte** → 15 días 2-5%
(Hasta 30% con hemodinámica inestable)
3 meses 10-15%
- **Hipertensión Pulmonar** → 1-2 años 0,8-1,5%
- **Recurrencia tromboembólica** → 5 años 20-25%
(fatal en 5-9%)

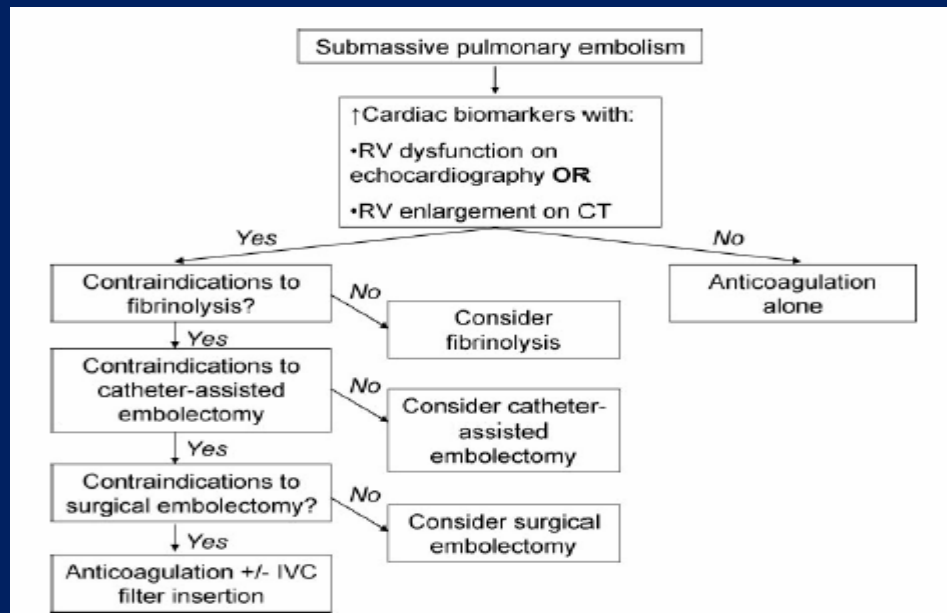
EMBOLIA PULMONAR CON HEMODINAMICA ESTABLE

Valor Predictivo Positivo (VPP) (%)

Escala Clínica	11-14
Ecocardiografía	15-38
Angio-TAC	16-21
Marcadores Biológicos	17-25

In selected high-risk patients without hypotension who are judged to have a low risk of bleeding, we suggest administration of thrombolytic therapy (Grade 2B). **The decision to use thrombolytic therapy depends on the clinician's assessment of PE severity, prognosis, and risk of bleeding.** For the majority of patients with PE, we recommend against using thrombolytic therapy (Grade 1B).

Kearon C et al. Chest 2008 8th ACCP



↓
PEITHO
2013?

MARCADORES BIOLÓGICOS

Mecanismos de formación

Marcador

Mecanismo

Péptidos (BNP, NT-ProBNP)

Dilatación
VD/Hipertensión
pulmonar

Troponinas

H-FABP

Lesión cardiomiocito
(micro-infartos)

Dímero D

Liberación del trombo

MARCADORES BIOLÓGICOS

VENTAJAS

- ✓ Rápido
- ✓ Simple
- ✓ Objetivo
- ✓ Dinámico
- ✓ Combinaciones de marcadores

LIMITACIONES

- ✓ No específico
- ✓ Múltiples reactivos
- ✓ Diferentes Cut-offs
- ✓ Diseño para exclusión ETV
- ✓ Escasos estudios de validación

Dímero D y pronóstico de la EP

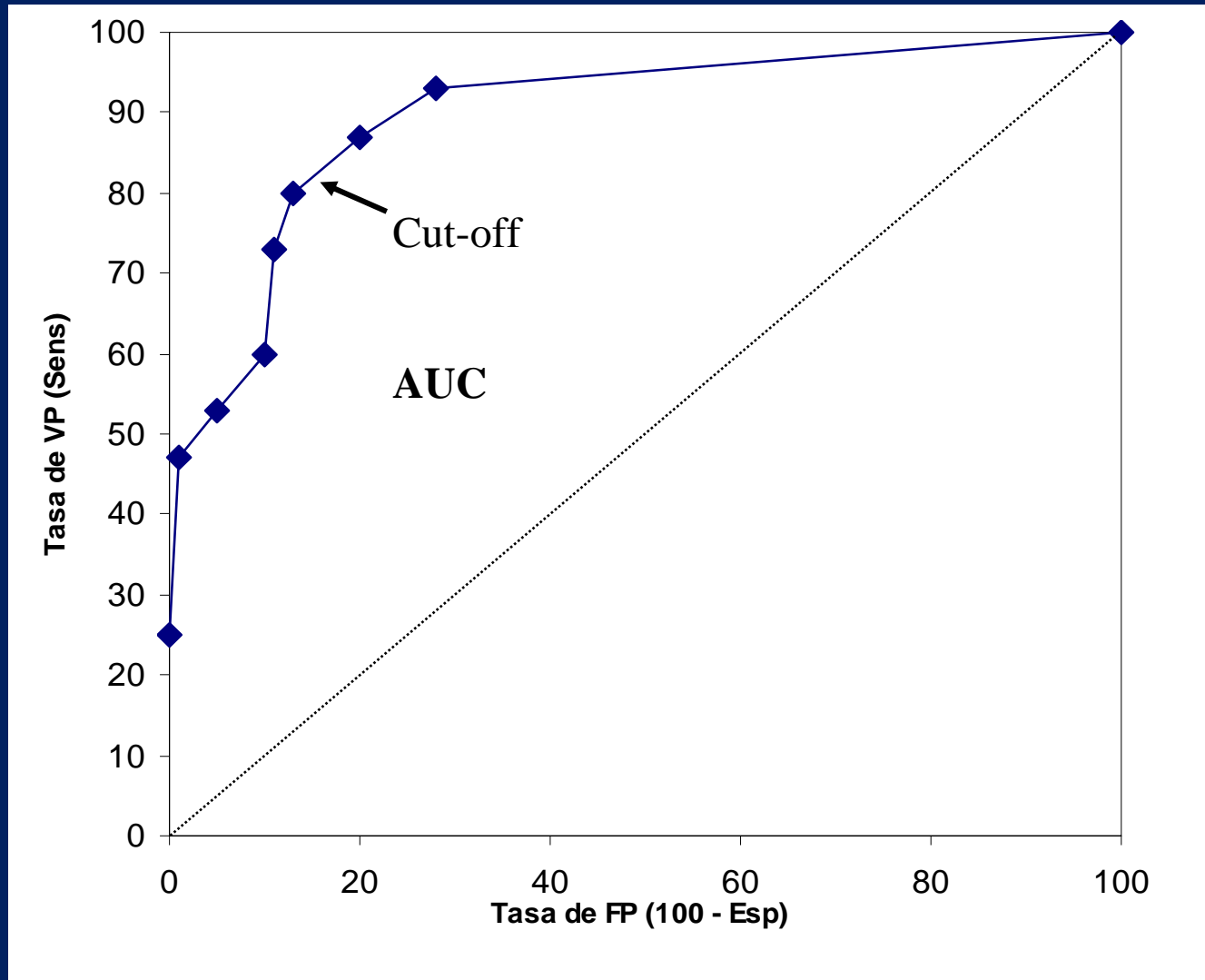
- **Mortalidad**
- **Recurrencia tromboembólica**

Métodos de detección del Dímero D

Sensibilidad y Especificidad Exclusión ETV

Método	Sens.	Espec.	Reactivos
Látex automatizado (inmunoturbidimétrico)	93%	55%	ILtest, STALiatest, D-Dimer Plus, Tinaquant
ELISA y variantes (ELFA)	98%	40%	VIDAS, Stratus
Métodos rápidos "point-of-care"	90%	60%	SimpliRED, Instant IA, Minutex, Nycocard

CURVA ROC (Características Operativas para el Receptor)

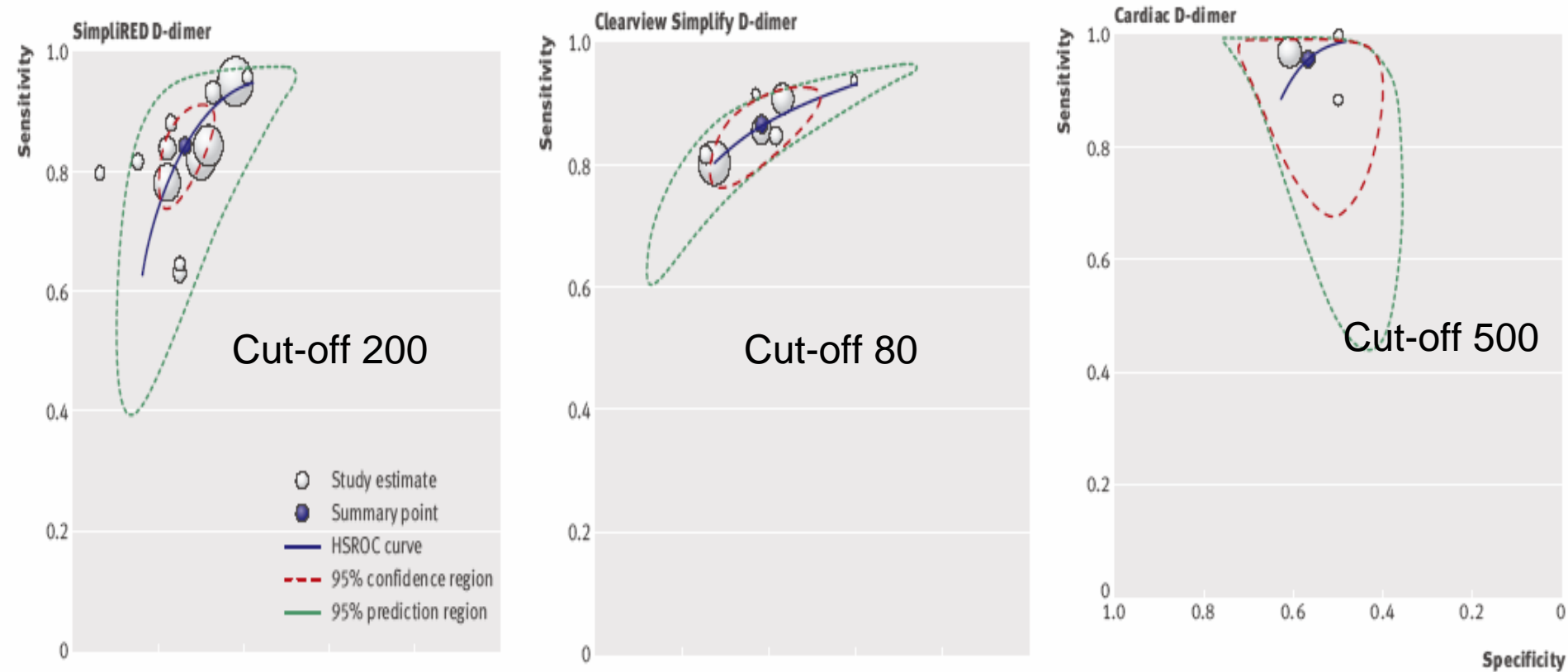


AUC: Area Under the Curve

CURVAS ROC (Dímero D)

EXCLUSION ETV

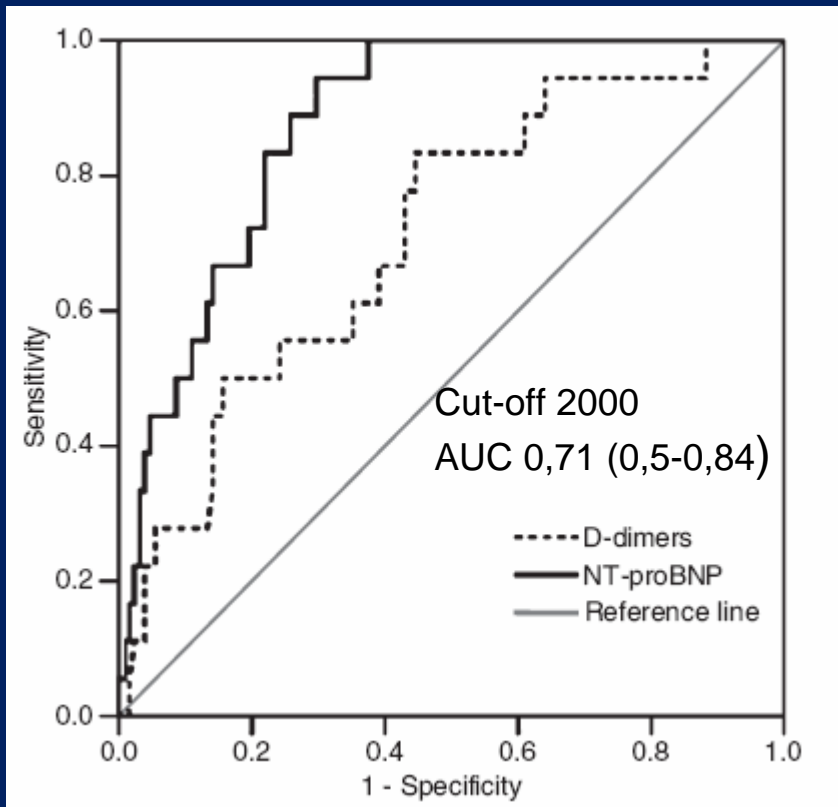
Métodos « Point-of-Care »



CURVAS ROC (Dímero D)

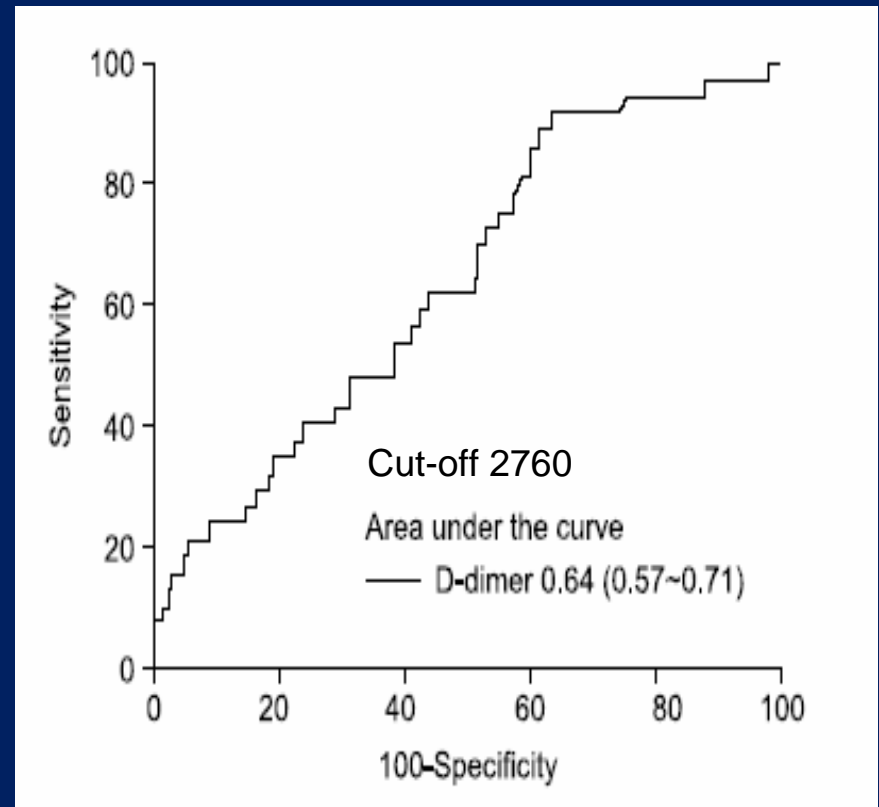
CURSO CLINICO COMPLICADO EN EP

VIDAS



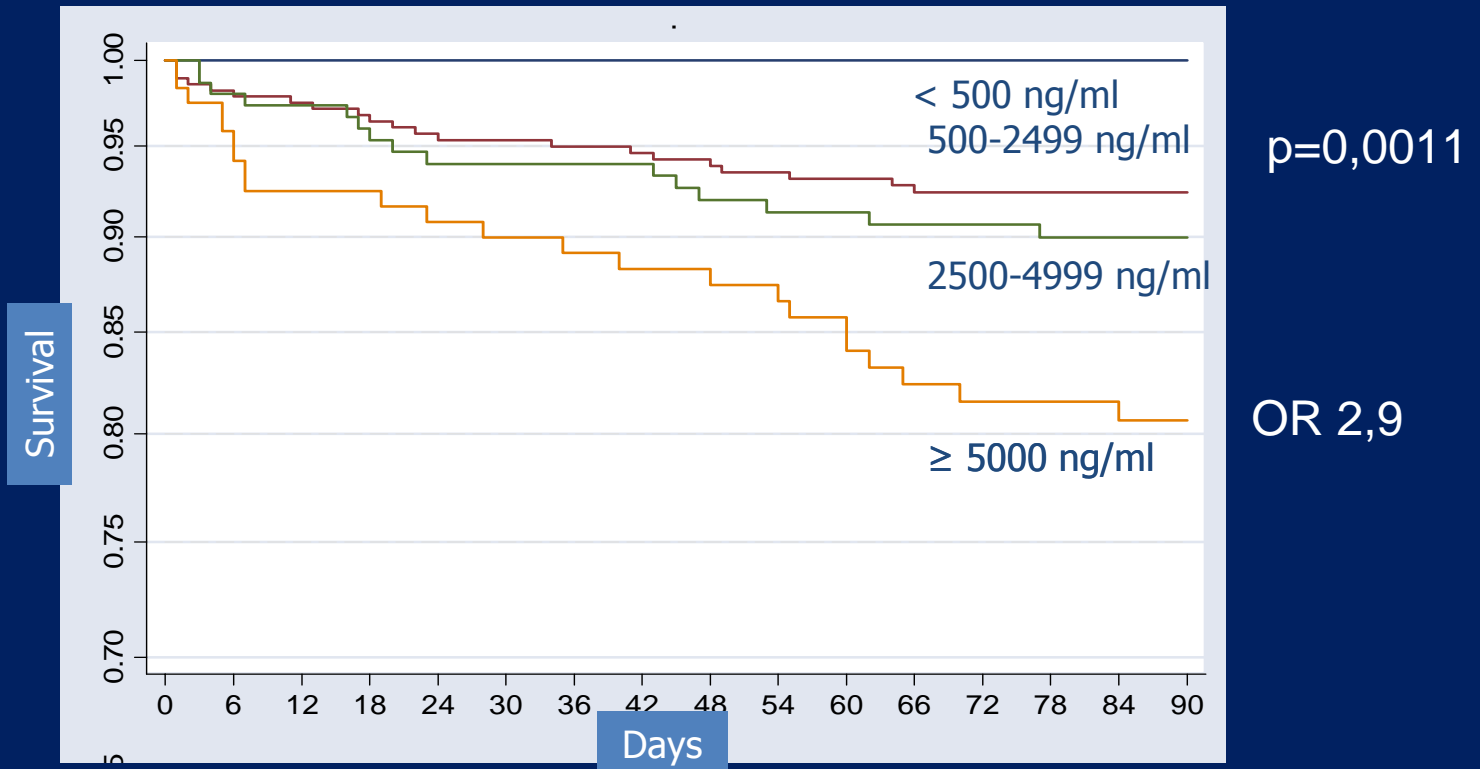
Vuilleumier N (2009)

STA-Liatest D-Di



Yoon JC (2010)

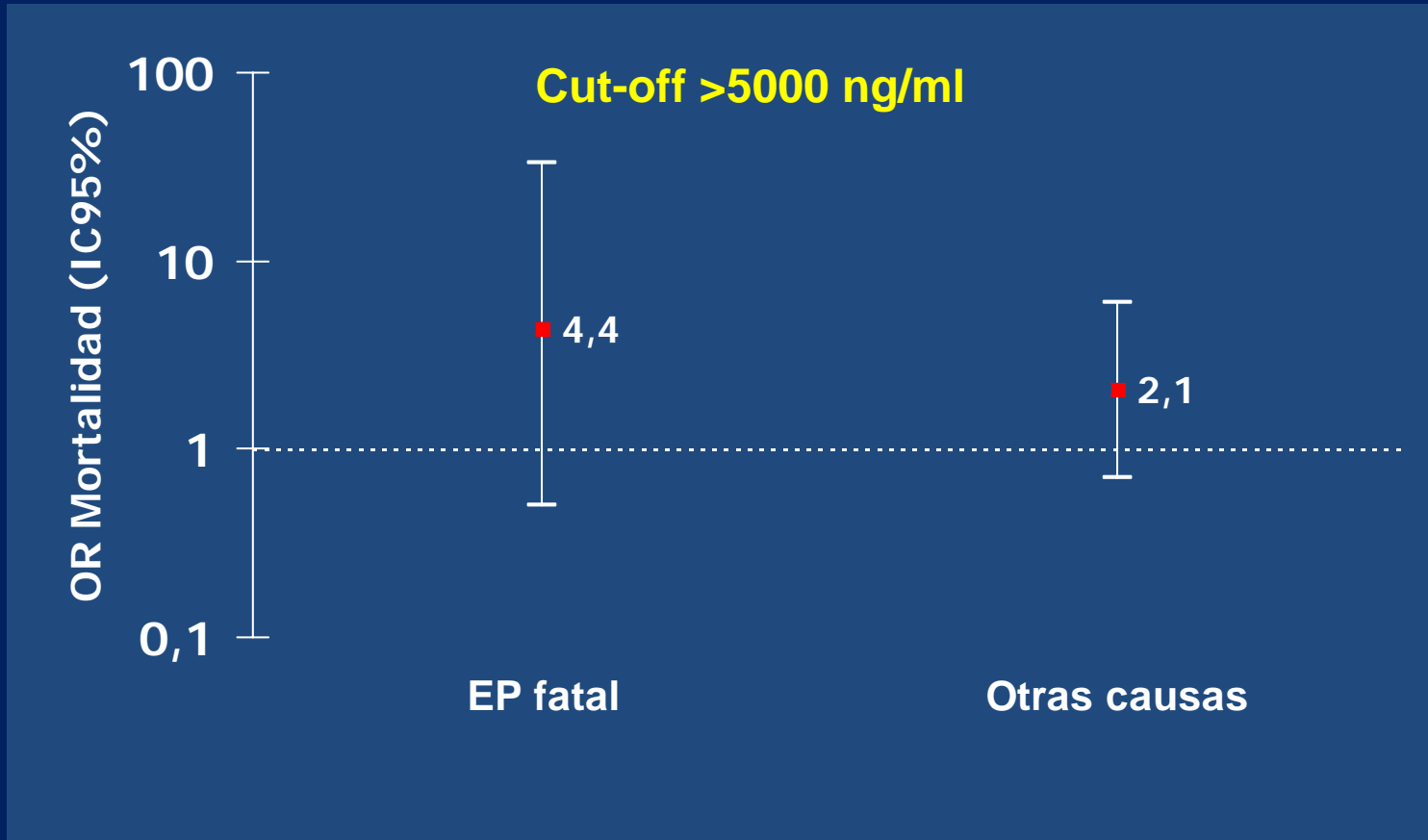
DÍMERO D (ILTEST D-dimer) N=588 SUPERVIVENCIA 90 DIAS EN LA EP



DIMERO D (IL TEST D-dimer)

CAUSA DE MORTALIDAD EN LA EP A LOS 90 DIAS

N=588



DÍMERO D (IL TEST D-dimer)

N=1707

SUPERVIVENCIA 15 DIAS EN LA EP

Table 4 Multivariate analysis of the risk for overall death, fatal PE or major bleeding in the 1707 patients with acute PE

	Odds ratio (95% CI)	<i>P</i> value
Overall death		
Gender (females)	2.0 (1.1–3.3)	0.026
Creatinine levels > 1.2 mg dL ⁻¹	2.7 (1.5–4.9)	0.001
Immobility ≥ 4 days	2.9 (1.7–5.1)	< 0.001
Cancer	3.8 (2.1–6.8)	< 0.001
Systolic blood pressure < 100 mmHg	2.2 (1.1–4.5)	0.035
Heart rate > 100 beats per minute	2.1 (1.2–3.7)	0.008
Atrial fibrillation	2.5 (1.3–4.8)	0.007
D-dimer, 4th quartile (≥ 4200 ng mL ⁻¹)	1.8 (1.1–3.2)	0.032
Fatal PE		
Gender (females)	2.0 (1.0–4.8)	0.043
Immobility ≥ 4 days	3.2 (1.7–6.2)	< 0.001
Systolic blood pressure < 100 mmHg	2.5 (1.1–5.6)	0.025
D-dimer, 4th quartile (≥ 4200 ng mL ⁻¹)	2.0 (1.0–3.8)	0.044
Major bleeding		
Gender (females)	2.5 (1.0–5.0)	0.061
Creatinine levels > 1.2 mg dL ⁻¹	2.0 (0.9–4.3)	0.095
Thrombolytic therapy	6.7 (2.2–20)	0.001
D-dimer, 4th quartile (≥ 4200 ng mL ⁻¹)	3.2 (1.5–7.0)	0.002

PE, pulmonary embolism; SBP, systolic blood pressure; CI, confidence intervals.

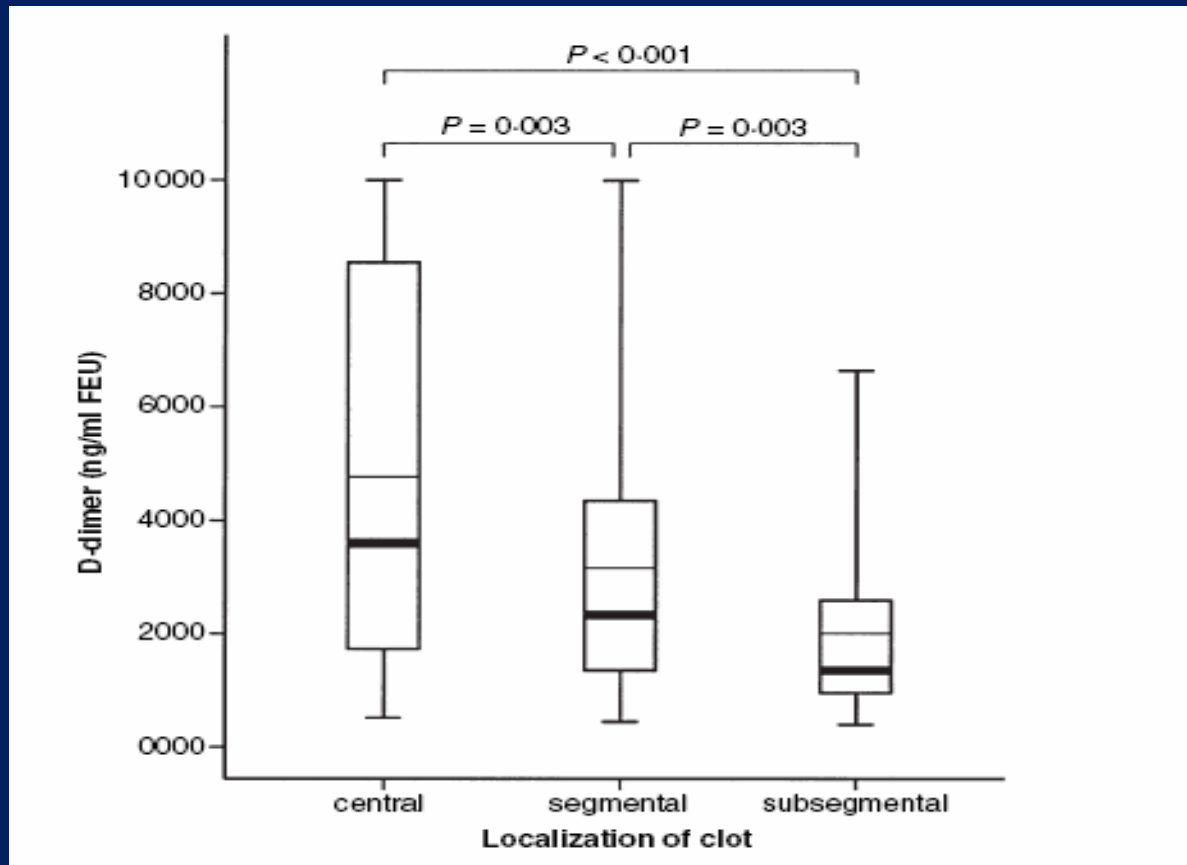


DIMERO D Y GRAVEDAD DE LA EP

(obstrucción vascular)

	N	Técnica	Escala	p
Galle C (2001)	30	Gamma V-P	PIOPED	0.005
Ghanima W (2007)	100	Angio-TAC	PAOI	<0,0005
Goldin Y (2007)	75	Angio-TAC	PAOS	<0,001
Hochuli M (2007)	96	Angio-TAC	Wells	<0,001

DIMERO D Y GRAVEDAD DE LA EP (localización)



DIMERO D

CURSO CLINICO COMPLICADO/ MORTALIDAD EN LA EP

	Nº (%)	Follow- up (días)	Reactivo Dímero D	Cut-off ng/ml	OR	IC 95%
Grau E (2007)*	588	90	IL Test	>5000	2,94	1,42-6,25
Klok FA (2008) *	674	90	VIDAS Tinaquant	>3000	7,29	1,42-37,4
Vuilleumier N (2009)#	146	90	VIDAS	>2000	8,0	1,1-64,5
Lobo JL (2009)+	1707	15	IL Test	> 4200	2,0	1,0-3,8
Agterof MJ (2009)#	440	10	Tinaquant	> 3000	5,5	0,68-44,64

* Mortalidad global +EP fatal

#Curso clínico complicado (muerte, hemorragia, recurrencia)

MARCADORES BIOLÓGICOS Y PRONÓSTICO DE LA EP

Curso clínico complicado (3 meses)

	Cut-off	OR	95% IC	p
NT-proBNP	>300 pg/ml	15,8	2,1-122	0.001
Dímero D*	> 2000 ng/ml	8,0	11-64,5	0,02
H-FABP	> 6 ng/ml	4,7	1,5-14,8	0,02
Troponina I	> 0,09 ng/ml	3,5	1,2-9,7	0,02

*VIDAS

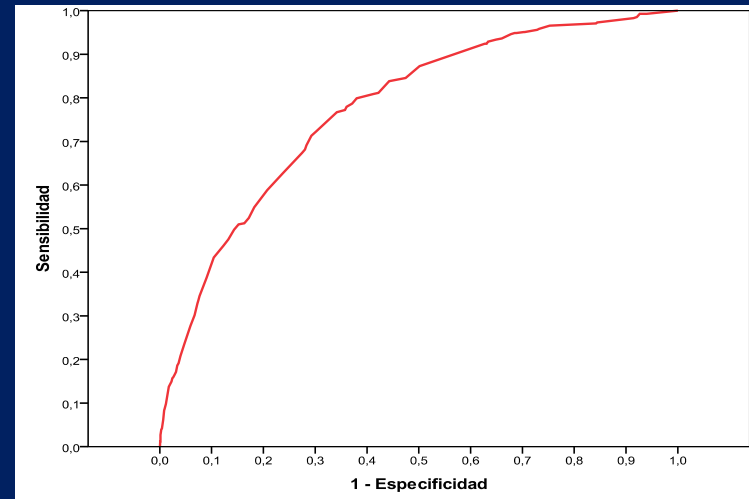
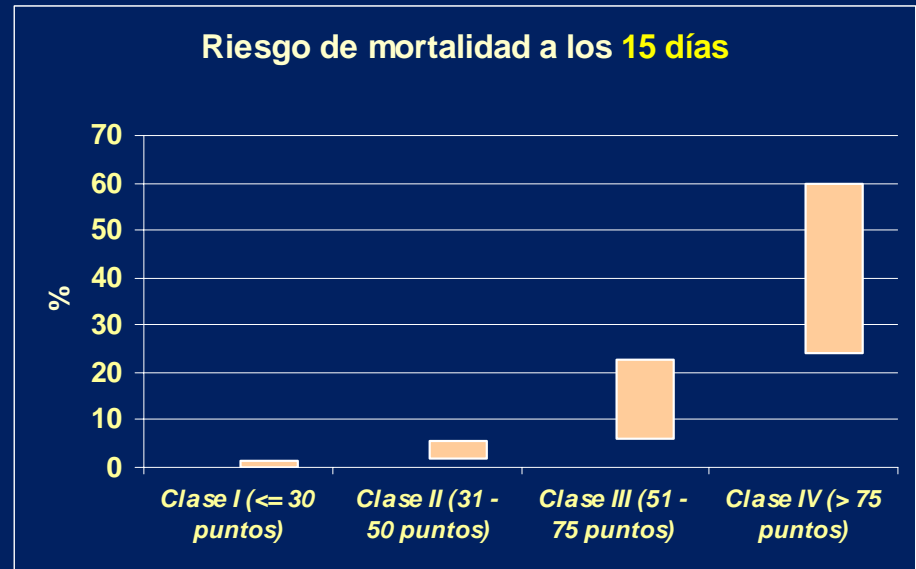
Vuilleumier N. J Thromb Haemost 2009

DERIVACION MODELO PREDICTIVO MORTALIDAD TEP 15 DIAS ESCALA CLINICA + DIMERO D N=9753

Variable	Puntos
EP sin TVP	15
Cáncer	16
Edad > 65 años	13
Inmovilización	15
Creatinina elevada	17
Dímero D* > 2500 ng/ml	5
Sat O2 < 90%	10
Fc >110	9

* Diversos reactivos **100**



ROC = 0,79 ; IC95% 0,76-0,82



VALIDACION EXTERNA MODELO PREDICTIVO

MORTALIDAD TEP 15 DIAS

ESCALA CLINICA + DIMERO D

	Nº	Exitus	Reactivo Dímero D	AUC ROC	IC95%
	9753	408 (4,2%)	Diversos	0,79	0,76-0,82
	117	5 (4,3%)	STA-Liatest	0,74	0,58-0,90

Grau E. (datos no publicados)

DIMERO D EN EL PRONOSTICO DE LA EP

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN)

	Nº	Follow-up meses	Reactivo Dímero D	Cut-off ng/ml	VPN* %
Aujesky D *(2006)	366	3	Vidas	< 1500	99
Grau E *(2007)	588	3	IL Test	< 2500	95
Vuilleumier N +(2009)	146	3	Vidas	< 2000	98
Yoon JC +(2010)	180	3	STA- Liatest D- Di	< 2760	93

* Mortalidad +Curso clínico complicado

Dímero D y pronóstico de la EP

- **Mortalidad**
- **Recurrencia tromboembólica**

FACTORES DE RIESGO DE RETROMBOSIS (TEP/TVP idiopática)

RR

Trombofilia	1,5
Distal	0,5
ETV previa	1,5
TVR+	1,5
DD negativo	0,4
Raza asiática	0,8
Hombre	1,6
SAF	2

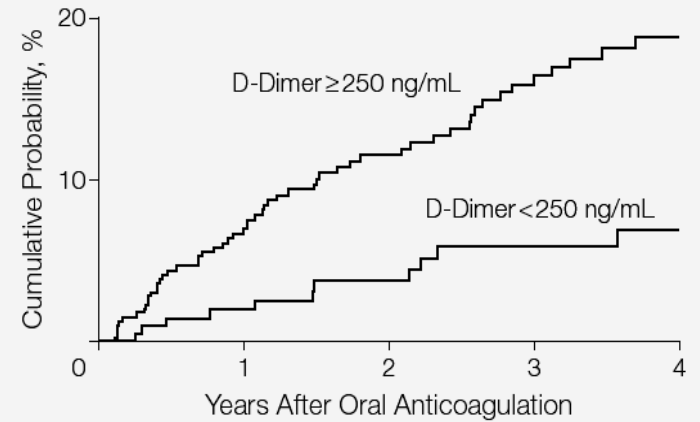
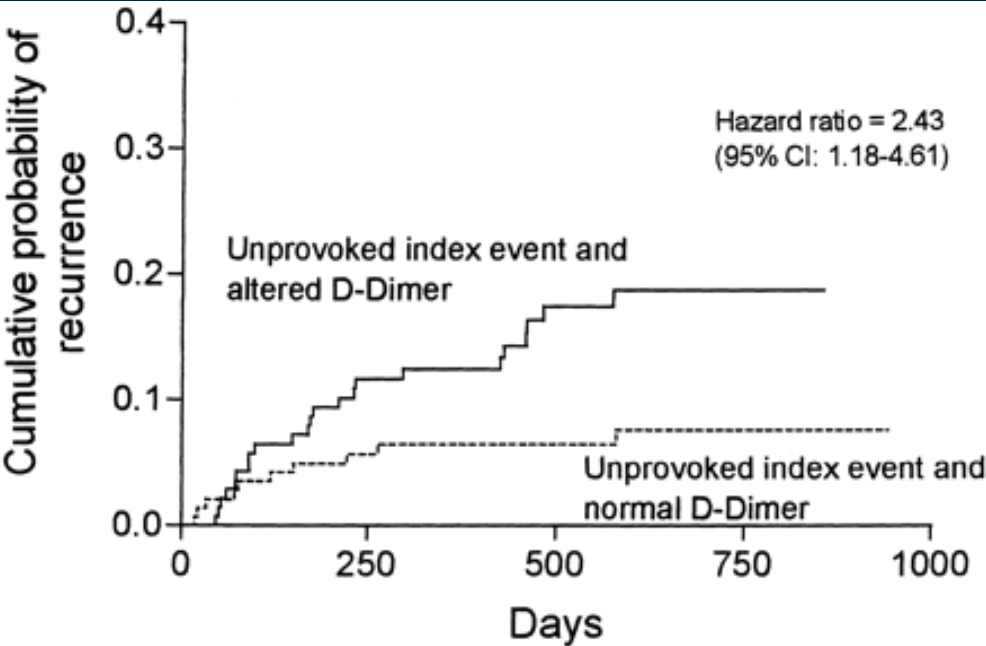
5.1.2. For patients with unprovoked PE, we recommend treatment with a VKA for at least 3 months (Grade 1A). **We recommend that after 3 months of anticoagulant therapy, all patients with unprovoked PE should be evaluated for the risk-benefit ratio of long-term therapy (Grade 1C).** For patients with a first unprovoked episode of VTE that is a PE, and in whom risk factors for bleeding are absent and for whom good anticoagulant monitoring is achievable, we recommend long-term treatment (Grade 1A).

RECURRENCIA ETEV Y DIMERO D

Dímero D 3-4 semanas después TAO

VIDAS

ELISA (Asserachrom D-dimer)



No. at Risk		D-Dimer					
		≥250 ng/mL	<250 ng/mL	≥250 ng/mL	<250 ng/mL	≥250 ng/mL	<250 ng/mL
≥250 ng/mL	401	324	230	162	117		
<250 ng/mL	209	182	142	102	85		

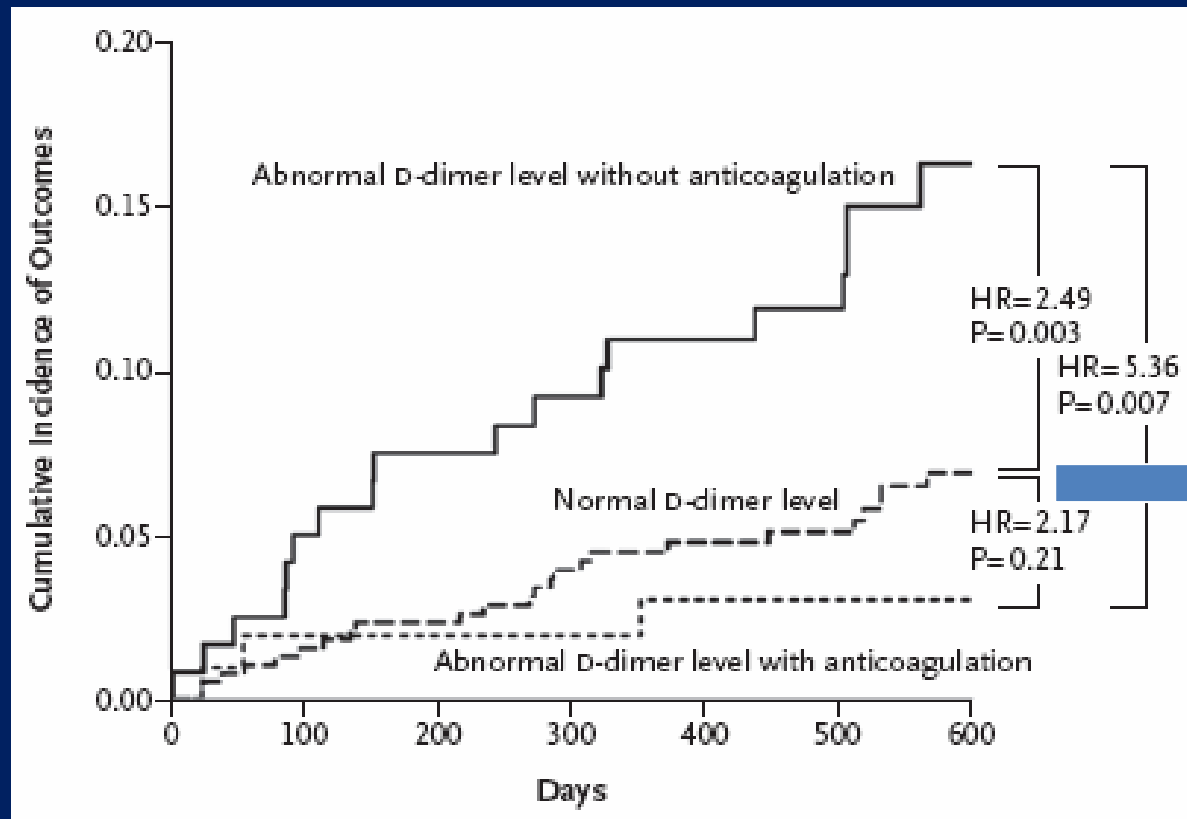
Cut-off 500 ng/ml

Palareti G (2003)

Eichinger (2003)

Dímero D y Recurrencia ETV

PROLONG



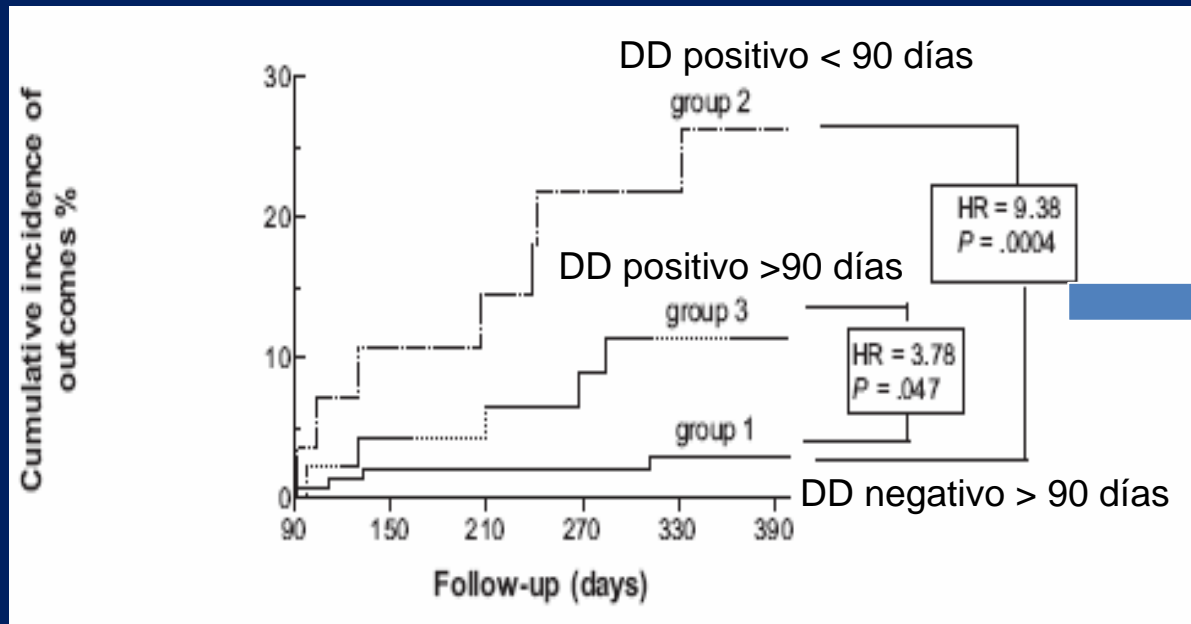
PROLONG II

Clearview Simplify d-dimer assay

Palareti G. N Engl J Med 2006

MONITORIZACION DIMERO D

PROLONG II



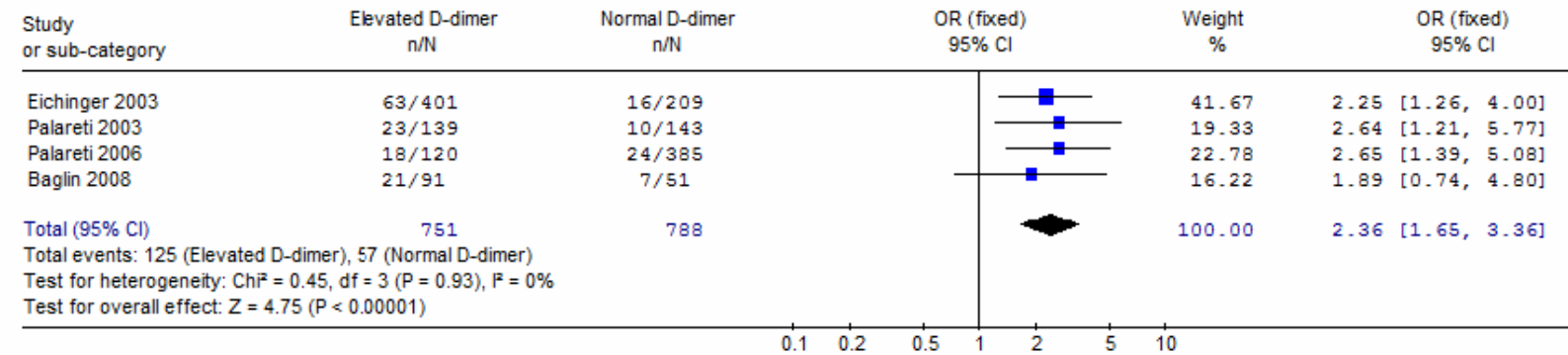
**DULCIS
2011?**

Clearview Simplify d-dimer assay

Cosmi B . Blood 2010

META-ANALISIS DIMERO D Y RECURRENCIA ETV

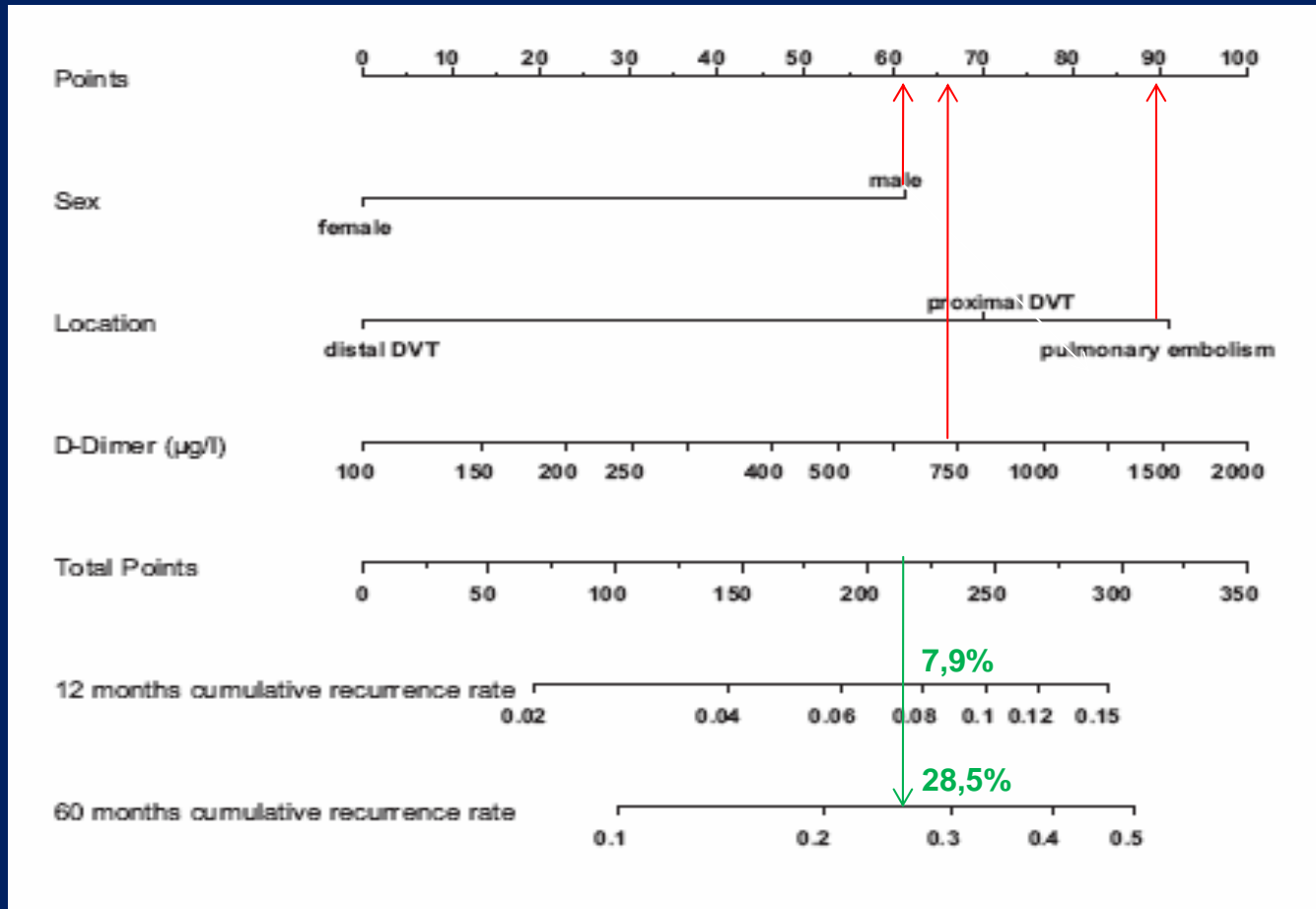
Figure II. D-dimer level and recurrent venous thromboembolism at follow-up



“ A limitation of our study is that different D-dimer assays with different cut-off points were used in the included studies. There is no concluding evidence concerning the optimal cut-off value for D-dimer assays as a prognostic tool”

MODELO PREDICTIVO DE RECURRENCIA EN LA ETV

SEXO+LOCALIZACION+NIVELES DIMERO D



AUC ROC=0.67

AUC ROC=0.64

Método ELISA (Asserachrom D-dimer)

Eichinger S . Circulation 2010.

CONCLUSIONES

1. El Dímero D ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de curso clínico complicado, de mortalidad (global y relacionada con la EP) y de recurrencia tromboembólica.
2. El valor predictivo del Dímero D, es dosis-dependiente y se reproduce con diferentes métodos y reactivos. El nivel “cut-off” de Dímero D con capacidad de predecir la evolución clínica de la EP depende de cada reactivo utilizado.
3. Debido a su discreto VPP, tanto de evolución clínica fatal como de recurrencia tromboembólica, el Dímero D no debería utilizarse de forma exclusiva en la toma de decisiones.
4. Deben efectuarse estudios que validen las estrategias que incorporan el Dímero D, en la estratificación de riesgo en la EP y en la selección de los pacientes con alto riesgo de recurrencia.