

D-dímero al final del tratamiento anticoagulante

Juan Carlos Sahuquillo Llamas
Hospital Municipal de Badalona
Barcelona

Introducción

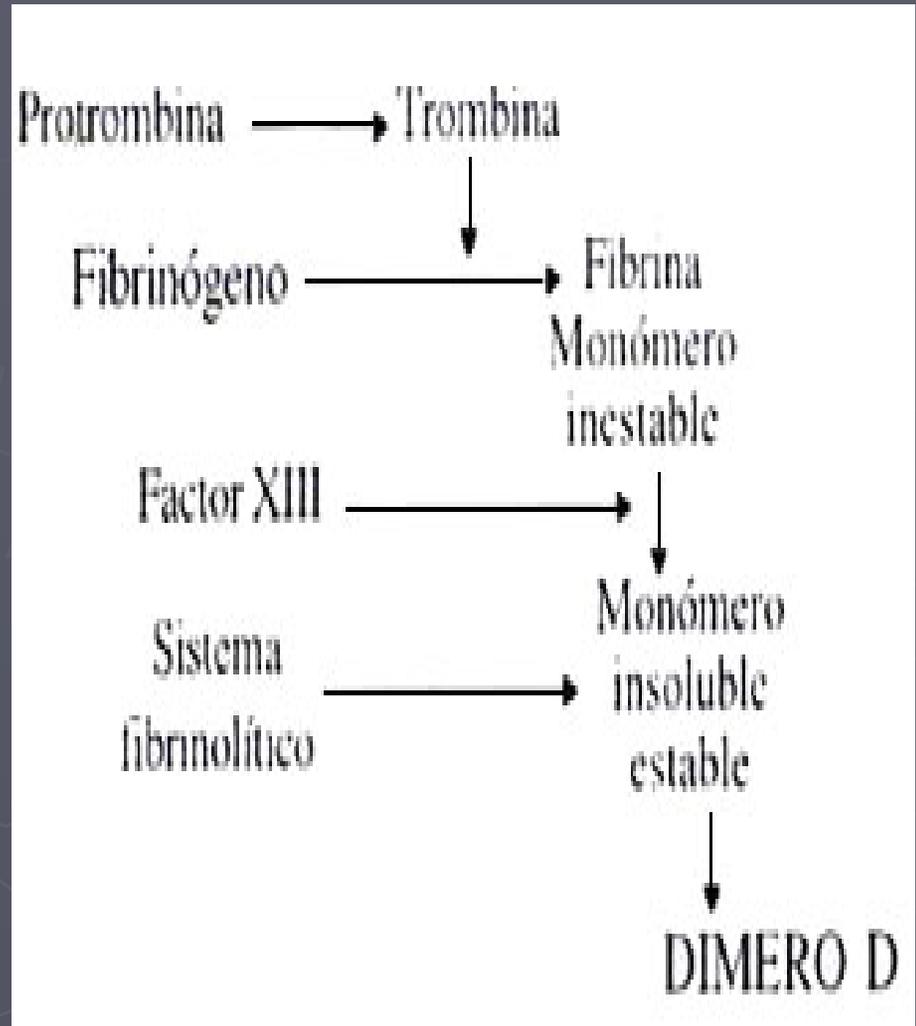
- ▶ La duración óptima del tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de enfermedad tromboembólica (ETE) idiopática es desconocido.
- ▶ 8ª edición ACCP → Tres meses mínimo de tratamiento anticoagulante oral (ACO) (1A)
→ Evaluar periódicamente riesgo/beneficio de seguir ACO (1C).

Introducción

- ▶ Riesgo de recurrencia → Mayor en los primeros 6-12 meses → Mayor en casos idiopáticos o secundarios a factores permanentes.
- ▶ Riesgo de recurrencia en **ETE idiopática** tras cese de ACO a los 3-6 meses:
 - 5-27% el primer año.
 - 5% segundo año.
 - 2-3,8% para cada año subsiguiente.
 - Tasa caso-fatalidad → 3,6 – 5,1%.
- ▶ Riesgo de hemorragia mayor secundario a ACO → 0.9-3.0% anual, sobretudo en el primer mes de inicio de tratamiento → tasa caso-fatalidad 13-15%.

Introducción

- ▶ Dimeros-d → Fragmento de la degradación de la fibrina en la formación del trombo por la vía del factor XIII.
 - ↑ procesos fisiológicos o patológicos con aumento de la formación de fibrina y/o fibrinólisis → Ej: ETE.
 - Técnicas de detección variadas, cualitativas y cuantitativas.
 - Alto VPN para descartar ETE → Bajo-moderado pretest de probabilidad diagnóstica de ETE.



Dímero-d al final del tratamiento

Estudio	Tipo de estudio	n	Tiempo de tratamiento	Tiempo medio de seguimiento	Momento de determinación de dímero-d tras retirar ACO
Palaretti et al. 2003	Prospectivo. Un centro	282	3 meses	1.3 años	21-37 d
Eichinger et al. 2003	Prospectivo. Un centro	610	3 meses	3.1 años	21 d
Shrivastava et al. 2006	Randomizado , controlado. Multicéntrico	45	6.5 meses	2.1 años	12 d
PROLONG 2006	Randomizado controlado. Multicéntrico	608	3 meses	1.4 años	20-40 d
PROLONG extendido 2009	Randomizado controlado. Multicéntrico	608	3 meses	2.55 años	20-40 d
Tait et al. 2007	Randomizado controlado. Multicéntrico	129	3 meses	1.6 años	24-28 d
Baglin et al. 2008	Prospectivo. Un centro	142	6 meses	3.2 años	30-60 d
Poli et al. 2008	Prospectivo. Un centro	175	12 meses	2.1 años	30-37 d

Dímero-d al final del tratamiento

Estudio	Método análisis dímero-d	Dímero-d alterado (%)	Tasa de recidivas con dímero-d normal (% personas-año)	Tasa de recidivas con dímero-d alterado (% personas-año)	Riesgo relativo de recidiva dímero-d alterado/dímero-d normal
Palaretti et al. 2003	Cuantitativo VIDAS (ELISA); Cut off $\geq 500 \mu\text{g/l}$	49.2	2.8	7.3	2.64
Eichinger et al. 2003	Cuantitativo Aseerachrom ELISA; Cut off ≥ 250	65.7	3	4.5	2.25
Shrivastava et al. 2006	Cuantitativo Liatest Inmunoturbidométrico ; Cut off ≥ 500	33.3	3.7	11.3	
PROLONG 2006	Cualitativo en sangre entera Clearview Simplify	36.7	4.4	10.9	2.65
PROLONG extendido 2009	Cualitativo en sangre entera Clearview Simplify	36.5	5	9.6	
Tait et al. 2007	Cuantitativo VIDAS ELISA Cut off ≥ 500	55.0	3.8	14.4	
Baglin et al. 2008	Cuantitativo MDA-LIA Cut off ≥ 500	64.0	4.8	8.8	
Poli et al. 2008	Cuantitativo IL.Test -LIA Cut off ≥ 250	24.3	3.8	10.8	

Dímero-d al final del tratamiento

Metanálisis	n	Nº de estudios	Dímero-d alterado(%)	Riesgo anual recidivas dímero-d normal (% pacientes-año)	Tasa de recidivas dímero-d alterado (% pacientes-año)	OR
<i>Verhovsek et al. Ann Intern Med 2008</i>	1888	7	48	3.5 7,5% → tasa de recidivas	8.9 18,2% → tasa de recidivas	2.20
<i>Bruinstroop et al. J Thromb Haemost 2009</i>	1539	4	48.8	7,2 %→ tasa de recidivas	16,6 % → tasa de recidivas	2.36
<i>Douketis et al. Ann Intern Med 2010</i>	1818	7	45.4	3.7	8.8	2.59

Estudios PROLONG

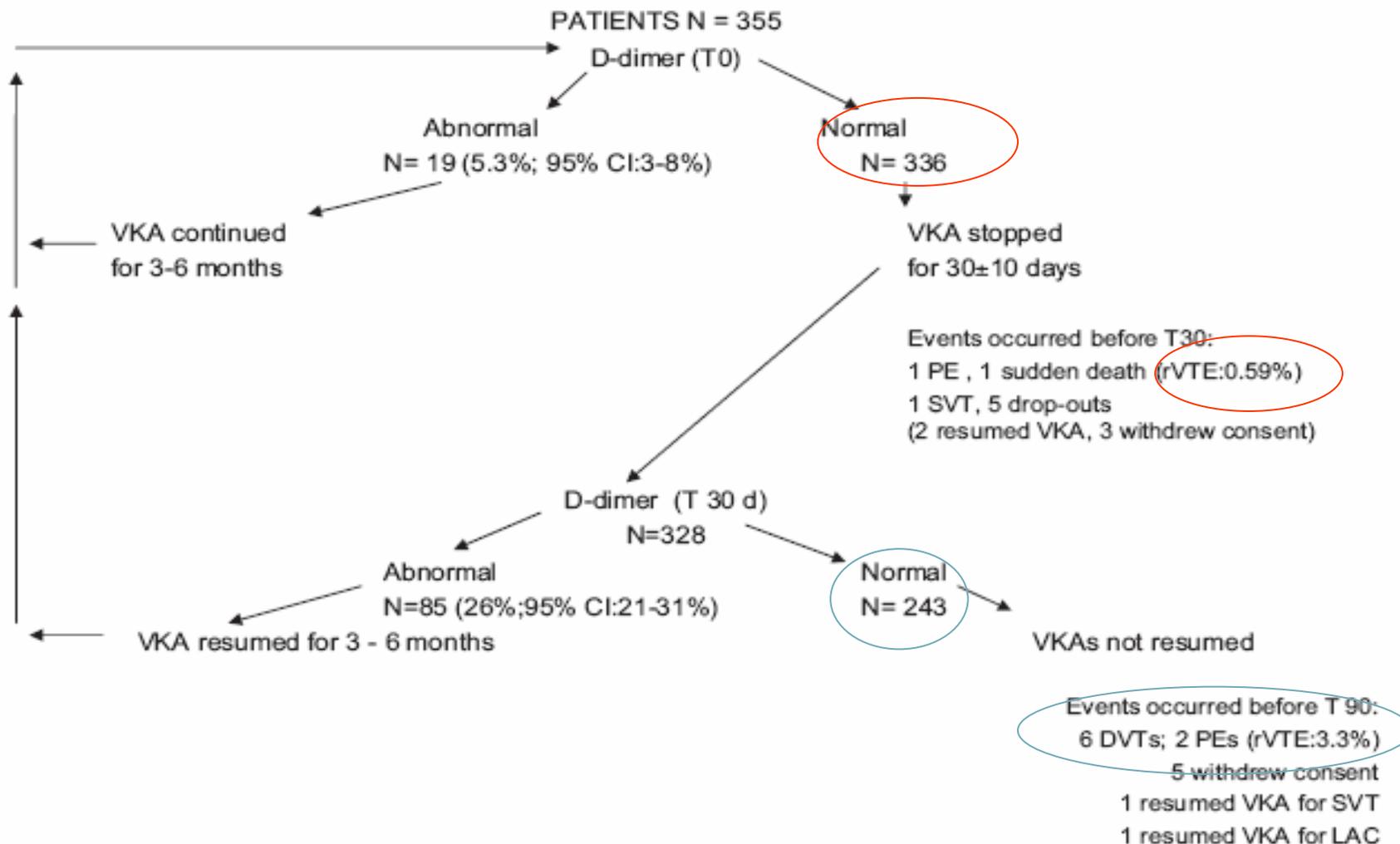
Palaretti et al.
N Engl J Med. 2006

Cosmi et al. J Thromb Thrombolysis .
2009

- ▶ Tiempo mínimo de tratamiento → 3 meses
- ▶ n → 608
- ▶ Momento de determinación de dímero-d tras retirar ACO → 20-40 día
- ▶ Método análisis dímero-d → Cualitativo en sangre entera Clearview Simplify

Tiempo medio de seguimiento	1.4 años	2.55 años
Dímero-d alterado (%)	36.7	36.5
Riesgo anualizado dímero-d normal (% personas-año)	4.4	5
Riesgo anualizado dímero-d alterado sin A.C.O	10.9	9.6
Riesgo anualizado dímero-d alterado con A.C.O	2	2
Riesgo relativo dímero-d alterado sin A.C.O / dímero-d normal	2.27	2.0
Riesgo relativo dímero-d alterado sin A.C.O / dímero-d alterado con A.C.O	4.26	4.59
Riesgo relativo dímero-d normal / dímero-d con A.C.O	2.46	2.25
Otras conclusiones		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dímero d elevado → ↑ eventos cardiovas. → OR: 2.38 ▶ Dímero d elevado → ↑ NS nuevas neoplasias ▶ Mortalidad independiente niveles dímero-d

Prolong II

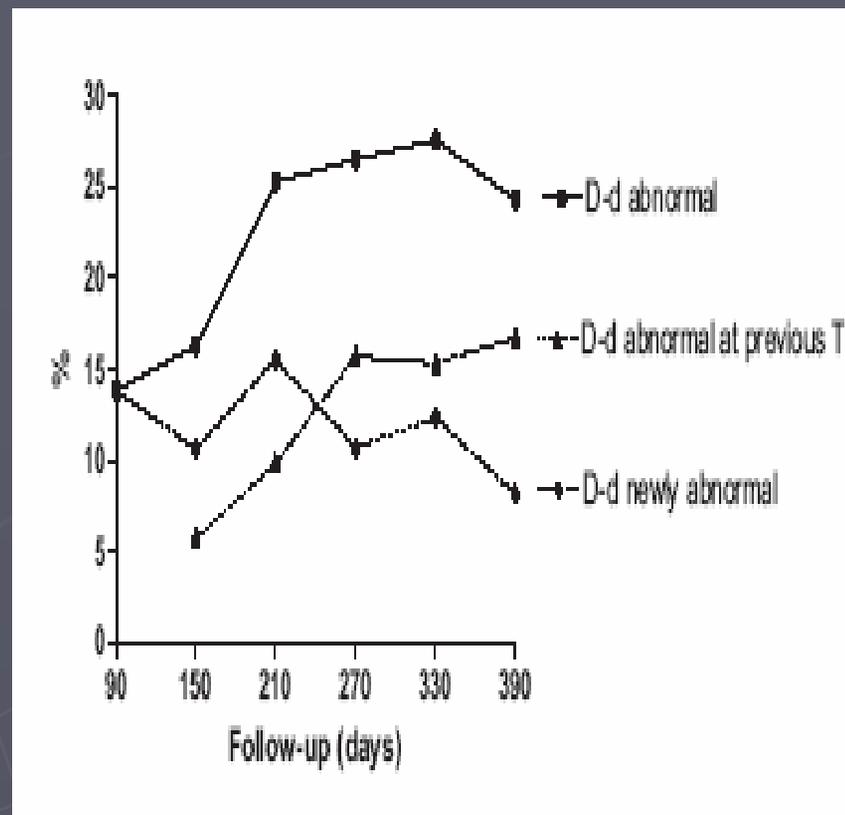


VKA = vitamin K antagonist treatment; DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism;
rVTE = recurrent venous thromboembolism; SVT = superficial vein thrombosis; LAC = lupus anticoagulant

Figure 1. The flow chart of the study from T0 to T30.

Prolong II

- ▶ Dímero-d normal en día 30 → Índice de conversión 14% a los 90 días → Tasa de recidivas 3,3%.
- ▶ Incidencia de conversión de dímero-d desde el día 90 al 270 → 10-15%.
- ▶ Incidencia de conversión del día 270 al 390 → 8-10%.
- ▶ Dímero-d normal en día 90 → Tasa recidivas hasta final del estudio: 4,6% → 2,9% pac.año.
- ▶ Dímero-d alterado en día 90 → Tasa de recidivas hasta final estudio: 22,6% → 27,9% pac-año.
- ▶ Índice de hemorragia mayor en aquellos que continuaron A.C.O → 4,8% → 3,3% pac-año.



Frecuencia de conversión de D-d normal en alterado desde el tercer mes hasta el 13 mes.

- La determinación seriada de dímero-d cada 3 meses en pacientes con dímero-d normal un mes después de A.C.O identifica subgrupos de baja tasa de recidivas y ayudaría a decidir el tiempo de anticoagulación.

Trombosis venosa residual

	DACUS 2008	AESOPUS 2009	PROLONG 2009
n	258 TVP inicial	538 TVP proximal inicial	490 TVP idiopática
Tipo de estudio	3 centros, randomizado	9 centros, randomizado	Multicéntrico, randomizado
Tiempo tratamiento si TVP residual tras 3-6 meses de A.C.O inicial	Randomización: ► ACO → 9 meses ► No ACO → 0 meses	9 meses → TVP secundaria 21 meses → TVP idiopática	Randomización según dímero-d: ► Dímero-d positivo → ACO ► Dímero-d negativo → No ACO
Tasa de recidivas con TVP residual	► 27,2% → sin ACO ► 19,3% → con ACO	► 11,9% → con ACO variable ► 17,2% → ACO fija y finita	17%
Tasa de recidivas sin TVP residual	1,3%		13%
Riesgo relativo recidiva con TVP residual	24.9	► 0.81 → TVP secundaria ► 0.61 → TVP idiopática	0.74
Conclusión	Ausencia de TVP residual → ↓ riesgo recidiva → STOP A.C.O	El uso de ecografías venosas seriadas determina la duración de A.C.O	La TVP residual no es un factor predictor de recurrencia, ni se relaciona con los niveles de dímero-d al final del tratamiento.

Factores clínicos que complementan al dímero-d en las recidivas

- Sexo masculino → Factor independiente de niveles de dímero-d en la recidiva.

Estudio	n	n recidivas	Tiempo seguimiento (meses)	Tasa recidivas ♂ // ♀ (%)	Riesgo anual ♂ // ♀ (%)	O.R
<i>Rodger et al. CMAJ. 2008</i>	646	91	18	19 // 8,9	13,7 // 5,5	p<0.001
<i>Baglin et al. J Thromb Haemost. 2008</i>	272	42	24	28 // 8	7,9 // 2,3	3,3 (2,9 ajustado)
<i>Cosmi et al. PROLONG II Blood. 2009</i>	355		13	11 // 1		
<i>Douketis et al. METANALISIS Ann Intern Med.2010</i>	1818		26,9			1,79 ajustado (p<0.001)
<i>Douketis et al. METANALISIS Br Med J. 2011</i>	2554		27,1		9,5 // 5,3 (1 año) 19,7 // 9,1 (3 años)	2,2 (1,8 ajustado)

Patient-Level Meta-analysis: Effect of Measurement Timing, Threshold, and Patient Age on Ability of D-Dimer Testing to Assess Recurrence Risk After Unprovoked Venous Thromboembolism

James Douketis, MD; Alberto Tositto, MD; Maura Marcucci, MD; Trevor Baglin, MD, PhD; Mary Cushman, MD, MSc; Sabine Eichinger, MD; Gualtiero Palareti, MD, PhD; Daniela Poli, MD; R. Campbell Tait, MBChB; and Alfonso Iorio, MD

Variable	Hazard Ratio for Recurrent VTE (95% CI)	P Value
D-dimer result (positive vs. negative)	2.59 (1.90–3.52)	<0.001
Age (for 1-y increase)*	0.99 (0.98–1.00)	0.094
Body mass index (for 1-kg/m ² increase)†	1.01 (0.97–1.05)	0.600
Men (vs. women with no previous hormone-associated VTE)*	1.79 (1.33–2.43)	<0.001
Women with hormone-associated VTE (vs. women with no hormone-associated VTE)*	0.45 (0.25–0.81)	0.007
D-Dimer test at <3 wk after anticoagulation (vs. at 3–5 wk)‡	0.83 (0.56–1.25)	0.40
D-Dimer test at >5 wk after anticoagulation (vs. at 3–5 wk)‡	0.73 (0.43–1.24)	0.30
Thrombophilic blood abnormality (present vs. absent)§	1.00 (0.70–1.41)	1.00
Duration of anticoagulation (for 1-mo increase)	1.00 (0.99–1.00)	0.90

Individual patient data analysis of association of D-dimer results after anticoagulation with risk for recurrence in patients with a first unprovoked VTE*

Patients	n	Annual risk /100 patient-y (95% CI)†		Results
		Positive D-dimer	Negative D-dimer	
All	1818	8.8 (6.2 to 11)	3.7 (3.2 to 4.3)	Hazard ratio 2.6 (CI 1.9 to 3.5)‡
D-dimer testing at <3 wk after anticoagulation stopped	220	8.2 (2.1 to 14)	2.0 (1.1 to 2.0)	P < 0.001 overall; no interaction between D-dimer result and test timing
D-dimer testing 3 to 5 wk after anticoagulation stopped	1028	10 (7.3 to 14)	4.2 (3.8 to 4.5)	
D-dimer testing >5 wk after anticoagulation stopped	365	7.4 (3.9 to 12)	3.0§ (2.3 to 4.1)	P < 0.001 overall; no interaction between D-dimer result and patient age
≤ 65 years of age	961	8.2 (4.4 to 12)	3.3 (2.4 to 4.4)	
> 65 years of age	652	9.4 (7.6 to 11)	4.9 (3.9 to 6.8)	

*CI defined in Glossary.

†Adjusted for study.

‡Stratified by study and adjusted for age, body mass index, sex, use of hormonal therapy prior to index event, thrombophilia status, timing of post-anticoagulation D-dimer testing, and duration of anticoagulant therapy.

§Corrected data provided by author.

Influencia cutt-off dímero-d en las recidivas



Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study

Cristina Legnani,¹ Gualtiero Palareti,² Benilde Cosmi,³ Michela Cini,⁴ Alberto Tosetto,² and Armando Tripodi⁵ for the PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Thrombosis Centers)

Table 2. Results obtained with the different D-dimer assays in all patients. The table reports the results calculated using the cut-off levels indicated by the manufacturers to be used in diagnostic strategies for the exclusion of venous thromboembolism in symptomatic patients and the cut-off levels giving the results most comparable to those obtained with the qualitative Clearview Simplify D-dimer assay.

D-dimer assay (n. of tested patients)	Cut-off	N. (%) of patients with abnormal D-dimer	N. (%) of VTE recurrences in patients with abnormal D-dimer	N. (%) of VTE recurrences in patients with normal D-dimer	HR (95%CI)
Clearview Simplify D-dimer (n=321)	-----	81 (25.2)	12 (14.8)	13 (5.4)	2.94 (1.34-6.45)
VIDAS D-dimer Exclusion (n=317)	500 ng/mL ^a	160 (50.5)	17 (10.6)	8 (5.1)	2.08 (0.93-4.69)
	800 ng/mL ^b	86 (27.1)	13 (15.1)	12 (5.2)	3.23 (1.47-7.08)
Innovance D-DIMER (n=252)	500 ng/mL ^a	109 (43.2)	14 (12.8)	7 (4.9)	2.62 (1.10-6.28)
	800 ng/mL ^b	57 (22.6)	10 (17.5)	11 (5.6)	3.41 (1.45-8.03)
HemosIL D-dimer HS (n=304)	230 ng/mL ^a	99 (32.6)	13 (13.1)	12 (5.9)	2.24 (1.06-4.73)
	300 ng/mL ^b	75 (24.7)	12 (16.0)	13 (5.7)	3.10 (1.41-6.80)
STA Liatest D-dimer (n=319)	500 ng/mL ^a	102 (32.0)	12 (11.8)	13 (6.0)	1.96 (0.93-4.15)
	700 ng/mL ^b	71 (22.2)	12 (16.9)	13 (5.2)	3.58 (1.63-7.85)

^aResults calculated using the cut-off level indicated by the manufacturers for VTE exclusion; ^bresults calculated using the cut-off level giving the results most comparable to those obtained with the qualitative Clearview Simplify D-dimer assay. VTE: venous thromboembolism; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

Table 4. Results obtained with the different D-dimer assays in patients aged ≤70 or >70 years. For each assay the results obtained using the lowest cut-off level giving a statistically significant hazard ratio are reported.

D-dimer assay	Cut-off	N. (%) of patients with abnormal D-dimer	(%) of VTE recurrences in patients with abnormal D-dimer	N. (%) of VTE recurrences in patients with normal D-dimer	HR (95%CI)
Patients aged ≤ 70 (n=196)					
Clearview Simplify D-dimer	-	33 (16.8)	5 (15.1)	6 (3.7)	4.52 (1.38-14.8)
VIDAS D-dimer Exclusion	600 ng/mL	54 (28.1)	6 (11.1)	5 (3.6)	3.29 (1.00-10.8)
Innovance D-DIMER	500 ng/mL	34 (29.6)	4 (11.8)	1 (1.2)	9.79 (1.09-87.6)
HemosIL D-dimer HS	250 ng/mL	36 (19.4)	5 (13.9)	6 (4.0)	3.74 (1.14-12.3)
STA Liatest D-dimer	700 ng/mL	24 (12.4)	4 (16.7)	7 (4.1)	4.62 (1.35-15.8)
Patients aged > 70 (n=125)					
Clearview Simplify D-dimer	-	48 (38.4)	7 (14.6)	7 (9.1)	1.69 (0.59-4.81)
VIDAS D-dimer Exclusion	1200 ng/mL	39 (31.2)	8 (20.5)	6 (7.0)	3.23 (1.12-9.33)
Innovance D-DIMER	900 ng/mL	40 (29.2)	8 (20.0)	8 (8.2)	2.73 (1.02-7.27)
HemosIL D-dimer HS	450 ng/mL	29 (24.4)	7 (24.1)	7 (7.8)	3.45 (1.21-9.85)
STA Liatest D-dimer	1000 ng/mL	35 (28.0)	7 (20.0)	7 (7.8)	2.84 (1.00-8.11)

VTE: venous thromboembolism; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

- Los valores de corte de D-d para recidivas son superiores a los utilizados para diagnóstico.
- Las escalas cuantitativas permiten determinar niveles de corte de D-d más precisos en pacientes > 70 a, que son superiores a los < 70a.

Conclusiones

- ▶ El dímero-d tiene un alto valor predictivo positivo de las recidivas en ETE idiopáticas → Tiempo de anticoagulación.
- ▶ Niveles de dímero-d normales → Controles periódicos trimensuales.
- ▶ Sexo ♂ es factor independiente de recidivas.
- ▶ Valor controvertido de recidiva → TVP residual, edad, técnica de determinación dímero-d, momento de determinación, duración ACO, trombofilia, etc.
- ❖ ¿Valor dímero-d en TVP secundarias?
- ❖ ¿En qué momento hacer determinación dímero-d?;
¿Cómo actuar en el “periodo ventana?”
- ❖ ¿Qué ocurre con niveles débiles de dímero-d?