

**Circulation**



**Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADvISED Prospective Multicenter Study**

Peiman Nazerian, Christian Mueller, Alexandre de Matos Soeiro, Bernd A. Leidel, Sibilla Anna Teresa Salvadeo, Francesca Giachino, Simone Vanni, Karin Grimm, Múcio T. Oliveira, Jr., Emanuele E. Pivetta, Enrico Lupia, Stefano Grifoni, Fulvio Morello and for the ADvISED Investigators for the ADvISED Investigators

*Circulation.* published online October 13, 2017;

*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2017 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

**Negrete Alejandro**  
**Residencia de Cardiología**  
**Hospital Dr C. Argerich**

# Introducción:

- Los síndromes aórticos agudos (AAS), que incluyen disección aórtica, hematoma aórtico intramural, úlcera aórtica penetrante y rotura aórtica, son emergencias cardiovasculares potencialmente mortales que afectan a 3-6 casos / 100.000 individuos / año.
- Las AAS constituyen un desafío diagnóstico, ya que su presentación clínica es altamente inespecífica. En consecuencia, la tasa de diagnóstico erróneo de AAS es del 14-39%, y representa una preocupación sustancial.
- La angiografía por tomografía computarizada (TAC) de tórax y abdomen puede diagnosticar con precisión AAS, pero expone a los pacientes a riesgos de radiación y anafilaxia y nefropatía inducidas por contraste.

# Introducción:

- También otros métodos avanzados de imágenes como la ecocardiografía transesofágica (ETE) y la angi resonancia magnética aórtica (ARM) son recursos limitados por el estrés, potencialmente dañinos y costosos que exigen una cuidadosa selección del paciente.
- Por lo tanto, son necesarios algoritmos que ayudan a los médicos a reducir tanto el diagnóstico erróneo como las pruebas excesivas para AAS.
- El score de riesgo de detección de disección aórtica (ADD-RS) es una herramienta que permite la evaluación estandarizada de la probabilidad pre-test de AAS. Basado en ADD-RS, los pacientes pueden clasificarse en 3 ( $ADD-RS = 0$ ,  $ADD-RS = 1$ ,  $ADD-RS > 1$ ) o 2 categorías ( $ADD-RS$  menor o igual a 1 y  $ADD-RS > 1$ ).

# Introducción:

- Varios estudios han demostrado que el dímero D (DD) también es muy sensible para AAS. Sin embargo, un resultado negativo de la prueba DD per se no es suficiente para descartar AAS en ningún paciente.
- Muy pocos casos de AAS ocurrirán en pacientes con pre-test bajo y también una prueba negativa para DD; el uso combinado de las pruebas ADD-RS y DD podría permitir la eliminación segura de AAS sin realizar imágenes concluyentes.



# Obejtivo:

- Hemos llevado a cabo un estudio prospectivo multicéntrico que evaluó la precisión y la eficacia de una estrategia diagnóstica que integra ADD-RS con pruebas de DD.
- 

# Materiales y Métodos:

- Estudio observacional de precisión diagnóstica multicéntrico, multinacional y prospectivo que involucró a 6 hospitales y 150 médicos en 4 países.
- De 2014 a 2016, pacientes ambulatorios consecutivos mayores de 18 años que acudieron al servicio de urgencias fueron elegibles si experimentaron uno de los siguientes síntomas en los últimos 14 días: dolor de pecho, dolor abdominal, dolor de espalda, síncope, signos o síntomas de déficit de perfusión .
- Los pacientes fueron incluidos solo si el médico tratante consideró AAS en diagnóstico diferencial.
- Los sujetos fueron inscritos 24 horas / 7 días. Los criterios de exclusión fueron trauma primario y falta de voluntad para participar en el estudio.

# Materiales y Métodos:

- Los pacientes fueron evaluados por 1 o más médicos, luego se completó un formulario de informe de caso y se ordenó una prueba de DD. Las posteriores decisiones diagnósticas y clínicas se basaron en el juicio clínico, no cegados a los ítems de la evaluación pre-test y al resultado de la prueba DD.

## Evaluación Pre-test:

- La herramienta utilizada para evaluar la probabilidad pre-test de AAS fue el ADD-RS, basado en 12 marcadores de riesgo y que clasifica a los pacientes en 3 categorías.

## Dímero D:

- Los pacientes fueron sometidos a un dosaje de DD en una muestra de sangre venosa durante la visita índice. Un resultado de la prueba DD se definió como negativo si  $<500$  ng / ml de unidades equivalentes de fibrinógeno.

**Supplemental table 1.** Aortic dissection risk score (ADD-RS) for assessment of the pre-test clinical probability of acute aortic syndrome.

<b>Risk categories</b>	<b>Risk factors</b>	<b>Points*</b>
Predisposing conditions	Marfan syndrome or other connective tissue disease	1
	Family history of aortic disease	
	Known aortic valve disease	
	Known thoracic aortic aneurysm	
	Recent aortic manipulation	
Pain features	Abrupt pain	1
	Severe pain	
	Ripping or tearing pain	
Physical findings	Pulse asymmetry or systolic blood pressure differential	1
	Focal neurological deficit	
	New diastolic murmur of aortic insufficiency	
	Shock state or hypotension	

# Materiales y Métodos:

## Diagnóstico y seguimiento

- Los siguientes métodos imagenológicos se consideraron concluyentes para el diagnóstico de AAS: CTA, TEE y MRA.
- Los pacientes que no se sometieron a estas pruebas, y sin datos quirúrgicos o de autopsias que confirmaron o excluyeron AAS, ingresaron a un seguimiento clínico de 14 días. Los pacientes o familiares fueron entrevistados por teléfono mediante un cuestionario estructurado o fueron sometidos a una visita ambulatoria, después de 14 días desde el alta.
- Se consultaron los siguientes eventos: diagnóstico de AAS o cualquier enfermedad aórtica, visita posterior a la sala de urgencias, ingreso hospitalario, fallecimiento.

# Materiales y Métodos:

## Definición de caso y adjudicación

- La definición de AAS incluyó: disección aórtica tipo A o B de Stanford, hematoma intramural aórtico, úlcera aórtica penetrante y rotura aórtica.
- La adjudicación de casos fue realizada por dos médicos expertos, que revisaron de forma independiente los datos obtenidos durante la visita de DE índice y durante el período de seguimiento de 14 días, cegados a ADD-RS y al resultado de la prueba de DD.
- Un caso de AAS fue predefinido por evidencia de AAS en CTA, TEE, MRA, cirugía o autopsia. Para las muertes que ocurren en pacientes sin imágenes concluyentes, cirugía o autopsia, la adjudicación fue clínica.
- La adjudicación de casos fue dicotómica: AAS presente o ausente. En pacientes sin AAS, se indicó un diagnóstico alternativo.

# Materiales y Métodos:

## Punto final primario:

- Tasa de fracaso de una estrategia de diagnóstico que descarta AAS en pacientes con:

(1)  $ADD-RS = 0$  y un resultado negativo de la prueba DD ( $ADD-RS = 0 / DD-$ ), y

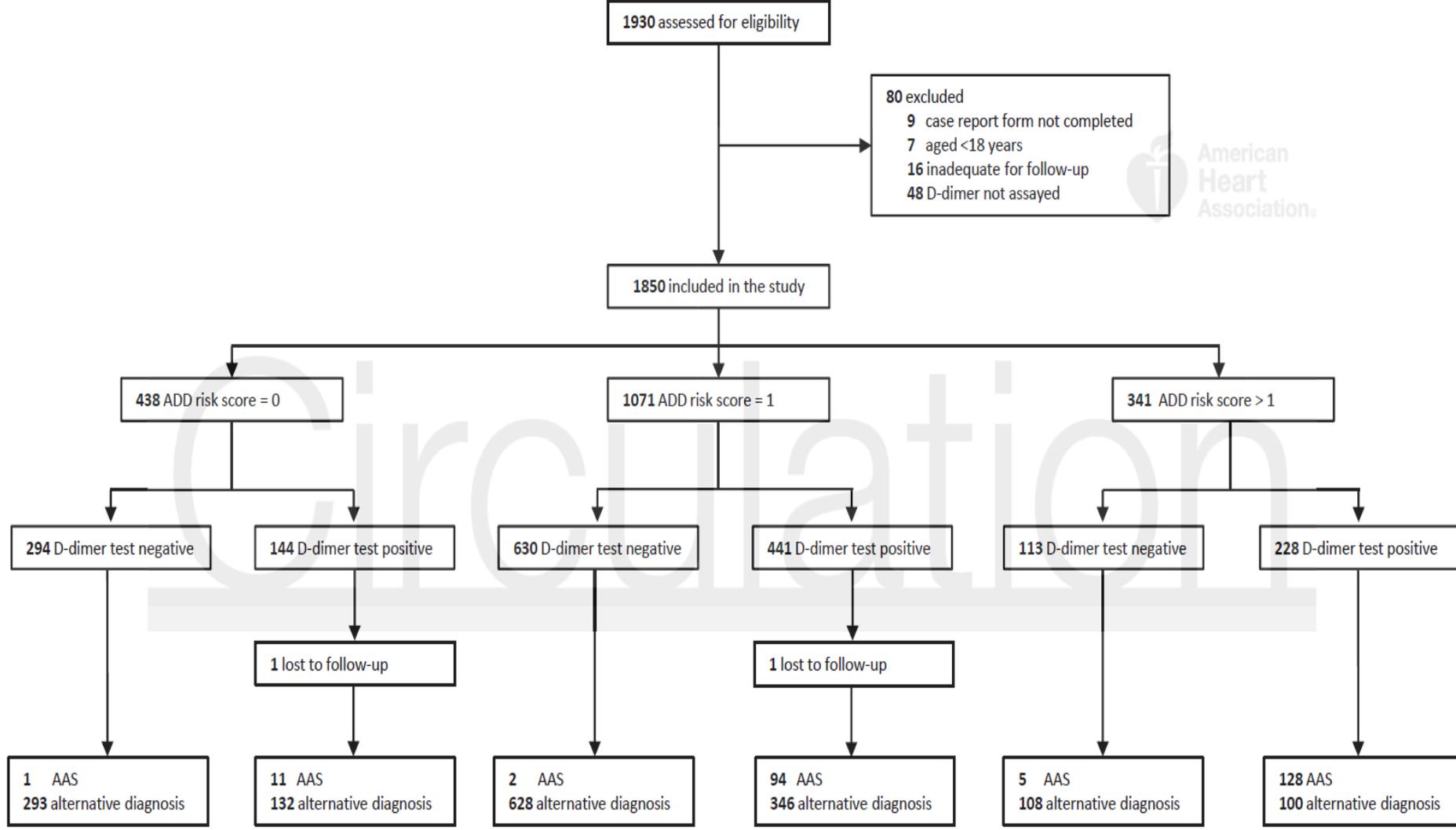
(2)  $ADD-RS < 0 = 1$  y un resultado negativo de la prueba DD ( $ADD-RS < 0 = 1 / DD-$ ).

## Punto final secundario:

- La eficiencia en la eliminación de AAS de las dos estrategias de diagnóstico. Esto se calculó como el número de pacientes con DD negativo dentro de una categoría de riesgo, dividido por el número de pacientes inscritos.

# Resultados:

- Se obtuvieron datos prospectivos para 1930 pacientes. Como 80 pacientes tenían criterios de exclusión, 1850 pacientes se inscribieron en el estudio.
- 438 (23,7%) pacientes tenían ADD-RS = 0 y 1071 (57,9%) tenían ADD-RS = 1; 1509 (81.6%) pacientes clasificados en riesgo no alto de AAS (ADD-RS < 0 = 1).
- 341 (18.4%) pacientes tenían ADD-RS > 1.
- En general, la prueba DD resultó positiva (> 500 ng / mL) en 813 (43.9%) pacientes. La prueba DD fue positiva en 144 (32.9%) pacientes con ADD-RS = 0, en 441 (41.2%) con ADD-RS = 1. Por lo tanto, la prueba DD resultó positiva en 585 (38.8%) pacientes con ADD-RS < 0 = 1.
- La prueba DD fue positiva en 228 (66.9%) pacientes con ADD-RS > 1 (P < 0.001 versus ADD-RS < 0 = 1).



Characteristic	All patients* (N = 1850)	Acute aortic syndrome (N = 241)	Alternative diagnosis (N = 1607)	Odds Ratio	P Value
<b>Demographic data</b>					
Age – yr	62 (50-74)	67 (58-78)	61 (49-73)	1.51 (1.3-1.75)	<0.001
Female sex – no (%)	698 (37.7%)	74 (30.7%)	624 (38.8%)	0.7 (0.52-0.93)	0.015
<b>Medical history</b>					
Hypertension – no (%)	1024 (55.4%)	172 (72.3%)	850 (52.9%)	2.32 (1.72-3.13)	<0.001
Diabetes – no (%)	251 (13.6%)	19 (8%)	231 (14.4%)	0.52 (0.32-0.84)	0.007
Smoke – no (%)	636 (34.5%)	64 (26.9%)	572 (35.6%)	0.66 (0.49-0.9)	0.008
Illicit drug use – no (%)	12 (0.8%)	3 (1.3%)	9 (0.7%)	1.79 (0.48-6.66)	0.379
Coronary artery disease – no (%)	337 (18.2%)	20 (8.4%)	316 (19.7%)	0.37 (0.23-0.60)	<0.001
Abdom. aortic aneurism – no (%)	103 (5.6%)	26 (10.9%)	77 (4.8%)	2.44 (1.53-3.89)	<0.001
<b>Clinical presentation</b>					
Time from onset – hours	7.5 (2-30)	3 (2-14.5)	8 (3-48)	0.8 (0.67-0.95)	0.006
Anterior chest pain – no (%)	1403 (75.8%)	159 (66%)	1244 (77.4%)	0.57 (0.42-0.76)	<0.001
Posterior chest pain – no (%)	506 (27.4%)	104 (43.2%)	401 (25%)	2.28 (1.73-3.02)	<0.001
Abdominal pain – no (%)	287 (15.5%)	60 (24.9%)	226 (14.1%)	2.03 (1.46-2.8)	<0.001
Lumbar pain – no (%)	123 (6.6%)	29 (12%)	93 (5.8%)	2.23 (1.43-3.46)	<0.001
Any pain – no (%)	1711 (92.5%)	224 (92.9%)	1485 (92.4%)	1.08 (0.64-1.83)	0.77
Syncope – no (%)	211 (11.4%)	44 (18.3%)	167 (10.4%)	1.93 (1.34-2.77)	<0.001
Perfusion deficit – no (%)	147 (7.9%)	53 (22%)	94 (5.8%)	4.54 (3.14-6.56)	<0.001
<b>Clinical features</b>					
Syst. blood pressure – mmHg	140 ± 26	131 ± 39	139 ± 28	0.69 (0.59-0.79)	0.001
Diastolic blood pressure – mmHg	81 ± 14	76 ± 22	80 ± 16	0.76 (0.66-0.87)	0.004
Pulse – beats per minute	78 ± 18	78 ± 23	78 ± 18	0.98 (0.85-1.13)	0.838

# Resultados:

## Diagnóstico y confirmación de casos

- Para 865 (46,8%) pacientes, se realizó diagnóstico de certeza por CTA, TEE, MRA, cirugía o autopsia. El ADD-RS de estos pacientes fue: ADD-RS = 0 en 169 pacientes (38.9%), ADD-RS = 1 en 439 (41%) y ADD-RS > 1 en 257 (75.4%).
- AAS se confirmó en 241 (13%) pacientes: disección aórtica tipo A en 125 (6.8%), disección tipo B en 53 (2.9%), hematoma aórtico intramural en 35 (1.9%), rotura aórtica en 18 (1%) y una úlcera aórtica penetrante en 10 (0,5%).
- En 1607 (87%) pacientes, se descartó AAS. Los principales diagnósticos alternativos fueron: dolor músculo-esquelético (485 pacientes, 26.2%), síndrome coronario agudo (244, 13.2%) y enfermedad gastrointestinal (191, 10.3%),.

# Resultados:

## Score de riesgo ADD

- ADD-RS = 0 en 12 (5%) pacientes,
  - ADD-RS = 1 en 96 (39.8%) y
  - ADD-RS > 1 en 133 (55.2%).
- 
- La prevalencia de AAS fue del 2,7% en pacientes con ADD-RS = 0, del 9% en pacientes con ADD-RS = 1 y del 39% en pacientes con ADD-RS > 1.

### ADD-RS > 0 = 1

<b>Sensibilidad</b>	95% (91.5-97.4%)	<b>Especificidad</b>	26.4% (24.3-28.7%)
<b>VPP</b>	16.2% (14.3-18.3%)	<b>VPN</b>	97.3% (95.3-98.6%)
<b>Razón de probabilidad positiva</b>	1.29 (1.24-1.35)	<b>Razón de probabilidad negativa</b>	0.19 (0.11-0.33)

# Resultados:

## Dímero D

- Los niveles medios de DD fueron 5810 ng / ml en AAS y 370 ng / ml en diagnósticos alternativos ( $P < 0.001$ ).
- Hubo 8 pacientes con AAS y pruebas de DD negativas.

### Prueba de DD positiva ( $> 0 = 500$ ng / ml)

<b>Sensibilidad</b>	96,7% (93,6 a 98,6%)	<b>Especificidad</b>	64% (61,6 a 66,4%)
<b>VPP</b>	28,7% (25,6 a 32%)	<b>VPN</b>	99,2% (98,5 a 99,7%)
<b>Razón de probabilidad positiva</b>	2,69 (2,51 a 2,88)	<b>Razón de probabilidad negativa</b>	0,05 (0.03-0.1)

# Resultados:

## Integración de la puntuación de riesgo de ADD con D-dimer

- Se evaluó el rendimiento de dos estrategias de descarte para AAS:  
ADD-RS = 0 / DD- y ADD-RS < 0 = 1 / DD-.

	ADD-RS = 0 (Bajo riesgo)	ADD-RS < 0 = 1 (No alto riesgo)	ADD-RS > 1 (Alto riesgo)
DD negativo	294	924 (50%)	113 (33.1%)
AAS	1	3	5
Tasa de Fracaso	0,3% (IC del 95%: 0,1-1,9%)	0,3% (IC del 95%: 0,1-1%)	4,4% (IC del 95%: 1,9-9,9%)
Casos omitidos de AAS	1/294	1/312	1/22
Eficacia de descarte de AAS	15,9% (IC del 95%: 14,3% a 17,6%) 1 de cada 6 pacientes	49,9% (IC del 95%: 47,7 a 52,2%), 1 de cada 2 pacientes	

**Table 3.** Diagnostic variables of the aortic dissection detection risk score combined with D-dimer testing, for diagnosis or rule-out of acute aortic syndrome, in 1848 included patients.

Diagnostic variables	Diagnostic strategy	
	ADD risk score = 0 plus D-dimer < 500 ng/ml	ADD risk score $\leq$ 1 plus D-dimer < 500 ng/ml
Sensitivity	99.6% (97.7-100%)	98.8% (96.4-99.7%)
Specificity	18.2% (16.4-20.2%)	57.3% (54.9-59.7%)
PPV	15.4% (13.7-17.3%)	25.8% (23-28.7%)
LR+	1.22 (1.19-1.25)	2.31 (2.18-2.45)
NPV	99.7% (98.1-100%)	99.7% (99.1-99.9%)
LR-	0.02 (0.003-0.16)	0.02 (0.01-0.07)

Variables are presented as percent and 95% confidence interval (in brackets).

# Discusión:

- En pacientes sin factores de riesgo para AAS ( $ADD-RS = 0$ ) con DD negativo, la tasa de diagnóstico de AAS fue de aproximadamente 1 caso omitido en 300 pacientes. La aplicación de esta regla puede ahorrar aproximadamente 3 de cada 5 exámenes de imágenes en esta categoría de pacientes, y 1 de 6 exámenes de imágenes en todos los pacientes con sospecha de AAS.
- En pacientes con una alta probabilidad de AAS ( $ADD-RS > 1$ ), la tasa de AAS fue significativa (4%) incluso con DD negativo, por lo tanto este enfoque no es adecuado en este grupo de pacientes
- En pacientes con una probabilidad pre-test no alta de AAS ( $ADD-RS < 0 = 1$ ) y DD negativo, la tasa de diagnóstico de AAS también fue de aproximadamente 1 caso omitido en 300 pacientes. La aplicación de esta regla puede ahorrar aproximadamente 3 de cada 5 exámenes de imágenes en esta categoría de pacientes, y 1 de 2 exámenes de imágenes en todos los pacientes con sospecha de AAS.

# Discusión

- La tasa de falla aceptable de una estrategia de exclusión para AAS aún no se ha establecido.
- Algoritmos similares se han considerado seguros para TEP si el límite superior del IC del 95% en torno a la falla fue  $<3\%$ .
- En un estudio previo, el umbral de probabilidad clínica de AAS por encima del cual los beneficios de las pruebas superan sus riesgos es del 3% para la CTA.
- En el presente estudio, el límite superior del IC del 95% en torno a la tasa de fracaso fue del 1,9% para la estrategia ADD-RS = 0 / DD- y del 1% para ADD-RS  $<0 = 1$  / DD-.

# Limitaciones:

- Los médicos no estaban cegados a los datos de ADD-RS ni a los resultados de las pruebas de DD. Esto probablemente impactó en su decisión de realizar imágenes concluyentes.
- Aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio no se sometieron a un diagnóstico concluyente con CTA, TEE, MRA, cirugía o autopsia, y la adjudicación de su caso se basó solo en los datos de seguimiento clínico de 14 días.
- No podemos excluir con certeza que dentro de 731 pacientes en estudio con ADD-RS  $< 0 = 1$  / DD- y un seguimiento negativo de 14 días, pocos casos de AAS con manifestaciones leves o atípicas podrían haberse pasado por alto.

# Conclusión:

- La integración de ADD-RS (ambos = 0 y  $< 0 = 1$ ) con DD se puede considerar para estandarizar el descarte diagnóstico de AAS.
- Son necesarios la evaluación de expertos y el debate en la comunidad médica para definir si estas estrategias cumplen los criterios de seguridad y eficiencia para su recomendación en la práctica clínica.