

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Medición de selectina P soluble, citoquinas y CA-125 en la
predicción de complicaciones precoces en pacientes con
embolia pulmonar aguda sintomática**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Christian Mario Amodeo Oblitas

DIRIGIDA POR

**Pablo Demelo Rodríguez
Francisco Galeano Valle**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Medición de selectina P soluble, citoquinas y CA-125
en la predicción de complicaciones precoces en
pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Christian Mario Amodeo Oblitas

DIRECTORES

Pablo Demelo Rodríguez
Francisco Galeano Valle

Octubre 2024

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Medición de selectina P soluble, citoquinas y CA-125
en la predicción de complicaciones precoces en
pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Christian Mario Amodeo Oblitas

DIRECTORES

Pablo Demelo Rodríguez
Francisco Galeano Valle

Octubre 2024

Madrid

Dedicada a Ethel Oblitas,
que lo dejó todo por darme una vida mejor.

*Ever tried. Ever failed.
No matter. Try again.
Fail again. Fail better.*

Samuel Beckett (1983)

AGRADECIMIENTOS

Es curioso cómo he podido terminar aquí, yo no lo sé. Algunos años atrás, jamás habría imaginado que sería capaz de darle forma a algo tan complejo. Las siguientes páginas están llenas de trabajo y esfuerzo, tardes intensas, alguna que otra noche sin dormir; pero sobre todo de apoyo, un apoyo incondicional, y por eso doy las gracias aquí -aunque estas líneas probablemente no sean suficientes-.

Quiero dar las gracias a mi tutor y directores de tesis. A Luis Alvarez-Sala que siempre puso y pone de su mano para que este trabajo sea lo más ligero posible. A Franciso Galeano (“Paco”), por todo lo meticuloso que se puede ser en la investigación y porque como residente mayor me inculcó que la investigación era una “pata” más como médico y por tanto le debía también dedicación. A Pablo Demelo, un pequeño geniecillo y “loco” del RIETE, que vive con pasión la enfermedad tromboembólica, los viajes, el cine, entre otras cosas y cuyo optimismo es tan contagioso que parafraseando alguna escena “en ocasiones, veo trombos”. A Jorge Del Toro, una mente brillante que hace que muchos aspiremos a continuar estudiando constantemente; por ese despacho de los 4400 cuya puerta nunca vi cerrada y cuyas mentes nunca vi calladas.

A los compañeros que han participado en el presente trabajo (arduo), Luis Alvarez-Sala, Pablo Demelo, Paco Galeano, Marina López, Marta Lago, Jesús Baltasar, Mercedes García-Gámiz, Angielys Zamora-Trillo, José María Bellón, que con su ayuda e ideas ayudaron a llevar a buen puerto este trabajo. Agradecer a Rita García, que a veces las “casualidades” de la vida te muestran oportunidades tan sorprendentes envueltas en personas tan honestas.

A todos los médicos y enfermeras del servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, desde los estudiantes pasando por todos los residentes y adjuntos hasta el jefe, por tantas horas y tantas lecciones no sólo sobre medicina, sino de investigación y de la vida, que me han ayudado a crecer. En especial

quiero agradecer a mis “CoRs”, Merce, Sandra, Chechu, Edu, Juan, Rubén y Víctor, porque coincidir los ocho fue una suerte, pero conocerlos fue una experiencia que guardaré de por vida. También agradecer especialmente a dos fuentes de alegría, Marta y Marina, de quienes tuve la gran suerte de ser su residente mayor, y cuyo espíritu de trabajo y de aprender me impulsó a mejorar y avanzar en este camino. A las secretarias Nines y Luisa, el motor de fusión y fisión nuclear que todo servicio debería tener, y en el que todos los residentes (y adjuntos) nos hemos apoyado tanto en los días malos como en los buenos, y que siempre habéis estado allí para hacer de la Interna un sitio mejor. Quiero agradecer a Carmen Cuenca, mi tutora de residencia, por la inspiración que generaste en mí como médico y por tener las palabras exactas en cada momento en el que las necesité. A toda mi familia del Gregorio Marañón.

A todos mis profesores y compañeros de clase de mi infancia y secundaria. A mi querida e imaginaria ciudad de Chiclayo, que me vio nacer y partir, en busca de una vida mejor. A mi familia, mis abuelos, tías y tíos, primos y primas, y en especial a mi madre, sin ellos no sería quien soy. Por los que no podrán leer estas palabras, por los que están, y por los que vendrán. Gracias Lucía, Lorena, Conchi y Antonio, por querernos tan incondicionalmente. Porque la vida compartida es mucho mejor.

Finalmente, quiero dar las gracias a todos y cada uno de los pacientes y sus respectivas familias, porque me enseñaron que la medicina va de personas y no enfermedades. Porque se merecen mi mejor versión.

En un día lluvioso en Santiago de Compostela, octubre de 2024.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	11
ÍNDICE	15
FIGURAS Y TABLAS	19
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	25
RESUMEN	29
ABSTRACT	35
INTRODUCCIÓN	41
Complicaciones precoces graves en la EP aguda.....	43
Etiopatogenia	44
Factores de riesgo.....	45
Diagnóstico de la EP	47
Estratificación del riesgo de la EP.....	51
Nuevos biomarcadores	53
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
Justificación.....	59
Hipótesis	60
Objetivos.....	61
MATERIAL Y MÉTODOS	63
Tipo de estudio.....	65
Población de estudio	65
Seguimiento de los pacientes	65
Grupo control para la selectina Ps	66
Variables	66
Características basales.....	66
Características clínicas del episodio de embolia de pulmón	67
Diagnóstico de la embolia de pulmón	67
Factores de riesgo de EP	68
Pruebas complementarias de laboratorio durante el episodio	69
Pruebas complementarias de imagen durante el episodio	70
Tratamiento de la embolia pulmonar.....	71
Seguimiento	71
Definiciones	72

Análisis de laboratorio.....	74
Análisis estadístico	75
Consideración Éticas	76
Financiación	78
RESULTADOS	79
Análisis descriptivo de la muestra total.....	81
Subgrupo con medición de la selectina P soluble: análisis descriptivo e inferencial.....	84
Subgrupo con medición de citoquinas: análisis descriptivo e inferencial	87
Subgrupo con medición del antígeno carbohidratado 125: análisis descriptivo e inferencial	95
Evaluación conjunta de selectina Ps, citoquinas y CA-125	99
DISCUSIÓN.....	103
Biomarcadores y riesgo de mortalidad.....	106
Biomarcadores y riesgo de hemorragia grave.....	123
Fortalezas y limitaciones.....	126
Perspectivas futuras y aplicaciones.....	127
CONCLUSIONES	129
REFERENCIAS	133
ANEXOS	151
Material suplementario.....	153
Publicaciones en revistas.....	159

FIGURAS Y TABLAS

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1. Riesgo de recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa en función de la presencia de los factores de riesgo.</i>	46
<i>Figura 2. Resumen de la evaluación sistemática ante la sospecha de ETV, incluida la embolia pulmonar.</i>	48
<i>Figura 3. Estratificación del riesgo de mortalidad precoz de la embolia pulmonar aguda sintomática.</i>	52
<i>Figura 4. Distribución de la selectina P soluble.</i>	84
<i>Figura 5. Curvas ROC de los niveles de selectina P soluble para la predicción de mortalidad (panel A) y hemorragia grave (panel B) a 30 días, en el subgrupo de la selectina P soluble.</i>	86
<i>Figura 6. Comparación entre grupos de casos de embolia pulmonar aguda y controles para los niveles de selectina P soluble. Se muestra su distribución en histograma (panel A) y diagrama de cajas (panel B).</i>	86
<i>Figura 7. Distribución de los valores de las diferentes citoquinas estudiadas.</i>	87
<i>Figura 8. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 30 días para las diferentes citoquinas estudiadas en este subgrupo.</i>	89
<i>Figura 9. Curvas ROC para la predicción de hemorragia grave a los 30 días para las diferentes citoquinas estudiadas en este subgrupo.</i>	90
<i>Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad a 30 días para los puntos de corte de las diferentes citoquinas.</i>	93
<i>Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para hemorragia grave a 30 días para los puntos de corte de las diferentes citoquinas.</i>	94
<i>Figura 12. Distribución de los valores de CA-125</i>	95
<i>Figura 13. Curvas ROC para la predicción de mortalidad (panel A) y hemorragia grave (panel B) a los 30 días para el subgrupo de CA-125.</i>	96
<i>Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad (panel A) y hemorragia grave (panel B) a 30 días para CA-125.</i>	98
<i>Figura 15. Heatmap que representa la índice rho de correlación de Spearman entre los diferentes biomarcadores.</i>	100
<i>Figura 16. Escalas pronósticas PESI (Pulmonary Embolism Severity Index score) y su versión simplificada (simplified PESI).</i>	107

Figura 17. Ciclo de retroalimentación negativo, donde el aumento en la poscarga del VD desencadena varios eventos fisiológicos, como dilatación del VD, aumento de la demanda de oxígeno, colapso hemodinámico, y finalmente un shock obstructivo. _____ 110

Figura 18. Interacción de la selectina plaquetaria y soluble con su receptor específico, y la activación de células inflamatorias. _____ 111

Figura 19. Esquema de la utilidad clínica, manejo y aplicabilidad del CA-125 en la insuficiencia cardíaca. _____ 119

Figura 20. Relación de variables de algunas escalas pronósticas para la valoración de sangrado en la embolia pulmonar. _____ 124

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Variables y unidades de las características basales. _____	66
Tabla 2. Variables y unidades de las características clínicas del episodio de ETV. _____	67
Tabla 3. Variables y unidades de los factores de riesgo de ETV. _____	68
Tabla 4. Variables y unidades de las pruebas complementarias de laboratorio durante el episodio y su método de determinación. _____	69
Tabla 5. Variables y unidades de las pruebas complementarias de imagen durante el episodio. _____	70
Tabla 6. Variables y unidades del tratamiento agudo de la embolia pulmonar. _____	71
Tabla 7. Variables y unidades del seguimiento. _____	71
Tabla 8. Características demográficas, de laboratorio y eventos de los pacientes. _____	81
Tabla 9. Análisis predictivo para mortalidad y hemorragia grave a 30 días para el subgrupo con medición de citoquinas. _____	89
Tabla 10. Análisis bivariante y multivariante para mortalidad a 30 días en el subgrupo de pacientes con medición de citoquinas. _____	91
Tabla 11. Análisis bivariante y multivariante para hemorragia grave a 30 días en el subgrupo de pacientes con medición de citoquinas. _____	91
Tabla 12. Análisis predictivo para mortalidad a 30 días para CA-125. _____	96
Tabla 13. Análisis bivariante y multivariante para mortalidad a 30 días para el subgrupo de CA-125. _____	97
Tabla 14. Comparación de las curvas ROC de la selectina P soluble, las citoquinas y el CA-125. _____	100
Tabla 15. Modelo multivariante para CA-125, IL-8, IL-10 y TNF-alfa* respecto a mortalidad y hemorragia grave a 30 días. _____	101

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACOD: Anticoagulante oral de acción directa

ACHO: Anticonceptivo hormonal oral

AUC: *Area under the ROC curve*

AVK: Antagonista de la vitamina K

CA-125: Antígeno carbohidratado 125

cT: Troponina cardiaca

E: Especificidad

ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima

EP: Embolia pulmonar

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EPTEC: Enfermedad pulmonar tromboembólica crónica

ESC: *European Society of Cardiology*

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

FA: Fibrilación auricular

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FG: Filtrado glomerular

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

HR: *Hazard ratio*

IC: Intervalo de confianza

IL: Interleuquinas

IMC: Índice de masa corporal

IISGM: Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

IT: Insuficiencia tricuspídea

NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral

OR: *Odds ratio*

PAS: presión arterial sistólica

PCWP: Presión de enclavamiento capilar pulmonar

PESIs: *Simplified Pulmonary Embolism Severity index*

RIC: Rango intercuatílico

ROC: *Receiver operating characteristic*

RIETE: Registro informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica

S: Sensibilidad

SAF: Síndrome antifosfolípido

SPT: Síndrome post-trombótico

TAPSE: *Tricuspid anular plane systolic excursion*

TC: Tomografía computarizada

TNF: Factor de necrosis tumoral

TVP: Trombosis venosa profunda

VD: Ventrículo derecho

VI: Ventrículo izquierdo

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

V/Q: ventilación-perfusión

RESUMEN

Título: Medición de selectina P soluble, citoquinas y CA-125 en la predicción de complicaciones precoces en pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática.

Introducción

La mortalidad precoz (30 días) de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) está condicionada fundamentalmente por la embolia de pulmón (EP), y varía desde un 9-30% para la mortalidad por cualquier causa. Además, una de las principales complicaciones asociadas al tratamiento anticoagulante es el desarrollo de hemorragia, especialmente hemorragia grave. Existen diferentes escalas para predecir mortalidad en la EP aguda como son la *simplified Pulmonary Embolism Severity Index* (PESIs) y la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2019. También, existen numerosas escalas para predicción de hemorragia (HAS-BLED, escala RIETE, ORBIT, HAEMORR₂HAGES, VTE-BLED). Pese a todo, la estratificación para mortalidad continúa siendo heterogénea y la predicción de hemorragia es muy variables entre las diferentes escalas.

La selectina P soluble (selectina Ps), la cual participa en la activación, agregación y adhesión plaquetaria, posee una función quimiotáctica para diferentes células inmunitarias, por lo que se le atribuye una actividad procoagulante. Así mismo, la determinación de las principales citoquinas (interleuquina [IL] 1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y el factor de necrosis tumoral [TNF] alfa) podría contribuir en el desarrollo de complicaciones, debido al microambiente proinflamatorio subyacente en la ETV. Finalmente, el antígeno carbohidratado 125 (CA-125) es una glicoproteína de la familia de las mucinas ampliamente utilizada como biomarcador pronóstico en el cáncer de ovario. Actualmente supone un prometedor biomarcador de cambios hemodinámicos,

especialmente de cavidades cardíacas derechas, para el diagnóstico, monitorización de tratamiento y predicción de mortalidad en la insuficiencia cardíaca.

Ninguno de estos potenciales biomarcadores ha sido evaluado para la predicción de mortalidad o hemorragia grave en ETV, por lo que su potencial utilidad es desconocida.

Objetivos

El objetivo principal es investigar si la elevación de los niveles plasmáticos de selectina Ps, citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa) y CA-125 en el momento del diagnóstico de pacientes con EP aguda se asocia con mayor frecuencia de complicaciones (mortalidad y sangrado grave) en los primeros 30 días (corto plazo).

Material y métodos

Estudio observacional y prospectivo, desde abril de 2021 a septiembre de 2022 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico objetivo de EP aguda sintomática. Los criterios de inclusión fueron tener 18 años o más y consentimiento informado firmado. Los criterios de exclusión fueron la presencia de EP incidental o asintomática, ETV sin embolia pulmonar, y aquellos pacientes con tratamiento anticoagulante crónico. Todos los pacientes fueron seguidos al menos 30 días tras el diagnóstico.

En el momento del diagnóstico de embolia pulmonar se procedió a la recogida de muestra de plasma y/o suero, para su almacenaje en congelador (-20°C), donde posteriormente se realizó la medición de selectina Ps, citoquinas y CA-125, previa descongelación.

Resultados

El estudio incluyó 201 pacientes con una edad media de 69 (± 17) años, siendo el 52% varones. El 44,8% (90 pacientes) no presentaban factor provocador, y un 17,9% (36 pacientes) tenían trombosis asociada a cáncer. De acuerdo con la escala de la ESC de 2019, el 5,5% (11 pacientes) presentaron EP de riesgo alto, el 33,8% (68 pacientes) EP de riesgo intermedio-alto, el 38,3% (77 pacientes) EP de riesgo intermedio-bajo, y el 22,4% (45 pacientes) EP de riesgo bajo. La mortalidad fue del 9,9% (20 pacientes) a los 30 días; mientras que la hemorragia grave a 30 días fue del 5% (10 pacientes).

La selectina Ps mostró un estadístico C de 0,49 (intervalo de confianza [IC] 95% 0,36-0,63) y 0,46 (IC 95% 0,24-0,68) para mortalidad y hemorragia grave a 30 días, respectivamente. El CA-125 mostró un estadístico C de 0,69 (IC 95% 0,53-0,85) para mortalidad precoz, con un punto de corte óptimo de 20 U/mL y el valor predictivo negativo (VPN) fue 96%. Por otro lado, el CA-125 mostró un estadístico C de 0,55 (IC 95% 0,33-0,78) para hemorragia grave precoz. El análisis multivariante mostró una asociación independiente entre los niveles de CA-125 >20 U/mL y mortalidad a 30 días (*odds ratio* [OR] 6,1; IC 95% 1,90-19,80), ajustado a la edad, la presencia de cáncer, los niveles de NT-proBNP >600 ng/mL y la escala PESIs. El análisis de supervivencia a 30 días mostró una *hazard ratio* [HR] de 5,47 (IC 95% 1,78-16,8). En relación a las citoquinas analizadas en este estudio, el estadístico C para mortalidad a 30 días de las diferentes citoquinas fueron: para la IL-1beta de 0,66 (IC 95% 0,53-0,78), para la IL-6 de 0,69 (IC 95% 0,56-0,81), para la IL-8 de 0,77 (IC 95% 0,64-0,91); para la IL-10 de 0,70 (IC 95% 0,57-0,83), y para el TNF-alfa de 0,76 (IC 95% 0,64-0,88). Por otro lado, el estadístico C para hemorragia grave a 30 días de las diferentes citoquinas fueron: para la IL-1beta de 0,62 (IC 95% 0,42-0,81), para la IL-6 de 0,59 (IC 95% 0,38-0,80), para la IL-8 de 0,77 (IC 95% 0,59-0,95); para la IL-10 de 0,44 (IC 95% 0,30-0,58), y para el TNF-alfa de 0,76 (IC 95% 0,62-0,91). En el análisis multivariante, solo los niveles de IL-10

>10 pg/mL presentaron una asociación independiente con la mortalidad a 30 días (OR ajustada 3,83; IC 95% 1,17-12,61), mientras que la asociación independiente con la hemorragia grave a 30 días solo fue mantenida por los niveles de IL-8 >40 pg/mL (OR ajustada 9,40; IC 95% 1,38-63,69).

Conclusiones

La presente Tesis Doctoral ha evaluado por vez primera la asociación de los niveles de selectina Ps, citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa) y CA-125 al diagnóstico con la aparición de mortalidad y hemorragia grave precoces, en pacientes con EP aguda sintomática, aportando información novedosa y con potencial aplicabilidad clínica. Se observó que la selectina Ps no se asoció con la aparición de mortalidad y ni hemorragia grave. Por el contrario, la IL-8 e IL-10 se asociaron de forma independiente con mortalidad y hemorragia grave a 30 días, respectivamente. Finalmente, el CA-125 mostró una asociación independiente para mortalidad a 30 días, pero no para hemorragia grave precoz.

ABSTRACT

Title: Assessment of soluble P-selectin, cytokines, and CA-125 in the prediction of early complications in patients with acute symptomatic pulmonary embolism.

Introduction

Early mortality (within the first 30 days) from venous thromboembolism (VTE) is predominantly driven by pulmonary embolism (PE), with all-cause mortality rates ranging from 9% to 30%. Additionally, one of the major complications associated with anticoagulant therapy is bleeding, particularly major bleeding. Several risk assessment tools are available for predicting mortality in acute PE, including the simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) and the 2019 guidelines from European Society of Cardiology (ESC). In parallel, various scales exist to assess bleeding risk, such as HAS-BLED, the RIETE score, ORBIT, HAEMORR2HAGES, and VTE-BLED. Despite the availability of these tools, mortality stratification remains inconsistent, and the accuracy of hemorrhage prediction varies significantly across the different scales.

Soluble P-selectin (sP-selectin), a key mediator in platelet activation, aggregation, and adhesion, also has a chemotactic function for various immune cells, contributing to its procoagulant activity. Likewise, the measurement of key cytokines -such as interleukin (IL) 1beta, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor (TNF) alpha- may be relevant in the development of complications, given the underlying proinflammatory microenvironment in VTE. Additionally, carbohydrate antigen 125 (CA-125), a mucin family glycoprotein widely used as a prognostic biomarker in ovarian cancer, has emerged as a promising marker for hemodynamic alterations, particularly in the right cardiac chambers. It is now employed for the diagnosis, treatment monitoring, and mortality prediction in heart failure.

None of these potential biomarkers have been evaluated for predicting mortality or major bleeding in VTE, leaving their potential utility unexplored.

Objectives

The primary objective is to determine whether elevated plasma levels of soluble P-selectin, cytokines (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha), and CA-125 at the time of diagnosis in patients with acute PE are associated with an increased incidence of complications (mortality and major bleeding) in the short-term (first 30 days).

Material and methods

This is an observational, prospective study conducted between April 2021 to September 2022 at the Gregorio Marañón University General Hospital. Consecutive patients with an objective diagnosis of symptomatic acute PE were enrolled. The inclusion criteria were age 18 years or older and provision of signed informed consent. Exclusion criteria included incidental or asymptomatic PE, VTE without pulmonary embolism, and patients receiving chronic anticoagulant therapy. All patients were followed for a minimum of 30 days post-diagnosis.

At the time of PE diagnosis, plasma and serum samples were collected and stored at -20°C. After thawing, soluble P-selectin, cytokines, and CA-125 were measured.

Results

The study included 201 patients with a mean age of 69 (± 17) years, of whom 52% male. A total of 44.8% (90 patients) had unprovoked PE, while 17.9% (36 patients) had cancer-associated thrombosis. Based on the 2019 ESC risk stratification scale, 5.5% (11

patients) presented with high-risk PE, 33.8% (68 patients) with intermediate-high risk PE, 38.3% (77 patients) with intermediate-low risk PE, and 22.4% (45 patients) with low-risk PE. The 30-day mortality rate was 9.9% (20 patients), and major bleeding within 30 days occurred in 5% (10 patients).

Soluble P-selectin had a C-statistic of 0.49 (95% confidence interval [CI] 0.36-0.63) for predicting 30-day mortality and 0.46 (95% CI 0.24-0.68) for major bleeding. In contrast, CA-125 demonstrated a C-statistic of 0.69 (95% CI 0.53-0.85) for early mortality, with an optimal cutoff point of 20 U/mL and a negative predictive value (NPV) of 96%. However, CA-125 showed a C-statistic of 0.55 (95% CI 0.33-0.78) for early major bleeding. Multivariate analysis revealed that CA-125 levels >20 U/mL were independently associated with 30-day mortality (odds ratio [OR] 6.1; 95% CI 1.90-19.80), after adjusting for age, cancer, NT-proBNP levels >600 ng/mL, and the PESIs score. Survival analysis over 30 days indicated a hazard ratio (HR) of 5.47 (95% CI 1.78-16.8).

For the cytokines analyzed in this study, the C-statistic for predicting 30-day mortality were as follows: IL-1 beta had a C-statistic of 0.66 (95% CI 0.53-0.78), IL-6 had 0.69 (95% CI 0.56-0.81), IL-8 had 0.77 (95% CI 0.64-0.91), IL-10 had 0.70 (95% CI 0.57-0.83), and TNF-alpha had 0.76 (95% CI 0.64-0.88). For predicting 30-day major bleeding, the C-statistics were: 0.62 (95% CI 0.42-0.81) for IL-1beta, 0.59 (95% CI 0.38-0.80) for IL-6, 0.77 (95% CI 0.59-0.95) for IL-8, 0.44 (95% CI 0.30-0.58) for IL-10, and 0.76 (95% CI 0.62-0.91) for TNF-alpha.

In multivariate analysis, only IL-10 levels >10 pg/mL showed an independent association with 30-day mortality (adjusted OR 3.83; 95% CI 1.17-12.61). For 30-day major bleeding, an independent association was found only with IL-8 levels >40 pg/mL (adjusted OR 9.40; 95% CI 1.38-63.69).

Conclusions

This PhD Thesis is the first to evaluate the association between levels of Ps-selectin, cytokines (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF-alpha), and CA-125 at the time of diagnosis with the occurrence of early mortality and major bleeding in patients with acute symptomatic PE, providing novel insights with potential clinical applicability. It was found that Ps-selectin was not associated with mortality or major bleeding. In contrast, IL-8 and IL-10 were independently associated with 30-day mortality and major bleeding. Finally, CA-125 demonstrated an independent association with 30-day mortality, but not with early major bleeding.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa es la tercera causa de enfermedad vascular después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (1–3). La ETV incluye principalmente la embolia de pulmón (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) y presenta una incidencia anual de 1-2 casos por 100.000 habitantes siendo similar en ambos sexos, exceptuando en la franja etaria de los 20-40 años donde las mujeres presentan mayor riesgo en relación al embarazo-puerperio y el uso de anticonceptivos hormonales orales (ACHO). La ETV se presenta en forma de EP (con o sin TVP) en un tercio de los casos y los dos tercios restantes en forma de TVP aislada, siendo la localización más frecuente la de los miembros inferiores (en torno al 90%); sin embargo, la TVP puede afectar a otros territorios venosos de la economía (cerebral, miembros superiores, esplácnico, entre otros) denominándose trombosis venosa de localización inusual (4–10). La incidencia de la EP se ha duplicado en las últimas décadas (62 vs 120 casos por 100.000 personas-año), probablemente en relación a varios factores, como el aumento de la detección de EP de bajo riesgo y de casos incidentales gracias a la mejora de las técnicas diagnósticas (EP subsegmentarias), el aumento de la esperanza de vida en la población general, el aumento de la incidencia de cáncer y una mayor supervivencia del mismo, entre otras. Además, la EP en sujetos mayores de 75 años comparada con menores de 50 años tiene una incidencia siete veces mayor (350 vs 50 casos por 100.000 personas-año) (11–16).

Complicaciones precoces graves en la EP aguda

La ETV presenta una elevada morbimortalidad, que varía según qué subgrupos de pacientes se evalúen (11,17). La mortalidad de la ETV está condicionada fundamentalmente por la EP y oscila entre un 9-30% de mortalidad por cualquier causa, en los primeros 30 días. De ahí la importancia de una adecuada estratificación,

individualizada de los pacientes con EP aguda en el momento del diagnóstico. Esto contribuye a la elección de la mejor estrategia terapéutica y de manejo tanto en la fase aguda, de mantenimiento, y de extensión en los casos en los que el riesgo de recurrencia sea elevado (1,9,11).

El tratamiento anticoagulante continúa siendo la piedra angular de la ETV, existiendo actualmente opciones parenterales como la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM), así como opciones de tratamiento oral como los fármacos anti-vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (11,18). Sin embargo, el riesgo de sangrado supone la principal complicación del tratamiento anticoagulante, y se estima una incidencia para la hemorragia grave en torno a un 0.5-2.5% con una tasa de mortalidad asociada que oscila en torno 9-30% en los primeros 3 meses y el 2-18% durante el primer año (5,9,11,19–21).

Etiopatogenia

El desarrollo etiopatogénico de la ETV está condicionado por la tríada de Virchow, es decir, la estasis venosa, el daño o disfunción endotelial, y los estados de hipercoagulabilidad; existiendo interacción de múltiples factores de riesgo extrínsecos o ambientales (infecciones, cáncer, catéteres-dispositivos intravasculares, compresión extrínseca, etc.) e intrínsecos (hereditarios o adquiridos) (4). Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes son complejos y poco elucidados, desconociéndose con exactitud la interacción entre el sistema inmune que favorece un ambiente proinflamatorio, probablemente tanto a nivel local como sistémico, y el sistema de hemostasia con la amplificación de la cascada de coagulación, en la denominada inmunotrombosis. Así, la estasis producida en los recesos valvulares venosos, junto con el daño vascular (hipoxia, inflamación, lesión endotelial) desencadenaría un desequilibrio

en la homeostasis de los factores anti-coagulantes favoreciendo un estado de hipercoagulabilidad, y la aparición de eventos tromboembólicos (22–25). En este estado de inflamación-hipercoagulabilidad participan células inmunitarias (neutrófilos, monocitos) que tras su activación producirán un armazón denominado NETosis (*neutrophil extracellular traps*) donde fraguará el futuro trombo. Por otro lado, una regulación al alza de diferentes moléculas de superficie de adhesión, como la selectina E y la selectina P, así como de distintas citoquinas, facilitarían la amplificación de la cascada de coagulación y la llegada de más células inflamatorias produciéndose una fase de amplificación. Esto explicaría, en parte, por qué determinados grupos farmacológicos con actividad antiinflamatoria como las estatinas parecen proteger frente a eventos tromboembólicos venosos (26–32).

Factores de riesgo

En la ETV interaccionan de forma sinérgica múltiples factores que pueden ser transitorios o persistentes. Por ello, se recomienda clasificar a los eventos tromboembólicos venosos como “provocados”, en caso de estar asociados a un factor de riesgo (mayor o menor), y como “no provocados” (o idiopáticos) en caso de no asociar ningún factor de riesgo conocido (**figura 1**).

Los factores de riesgo mayores, transitorios o persistentes, son aquellos que por sí solos confieren un riesgo por encima de 10 veces de sufrir un primer evento tromboembólico venoso o de presentar un bajo riesgo de recurrencia, cuando dicho factor de riesgo desaparece una vez finalizado el tratamiento anticoagulante, y están bien definidos: hospitalización por enfermedad aguda durante más de 3 días, inmovilización durante más de 3 días, cirugía con anestesia general de más de 30 minutos de duración o cesárea (urgente), traumatismo o fractura mayor, cáncer activo o tratamiento

antineoplásico, el síndrome antifosfolípido y la trombocitopenia inducida por heparina; presentes en los 3 meses previos al evento, en caso de ser factores transitorios. Por otro lado, se clasifican como factores de riesgo menores aquellos que aumentan el riesgo entre 3 a 10 veces de un primer episodio de ETV cuando están presentes en los últimos 2 meses. En este grupo estarían: cirugía con anestesia general de menos de 30 minutos, hospitalización de menos de 3 días, terapia con estrógenos (incluidos los ACHO), embarazo-puerperio, inmovilización no hospitalaria durante al menos 3 días, traumatismo o fractura menor, viaje de más de 4-6 horas, entre otros (1,11,33–36).

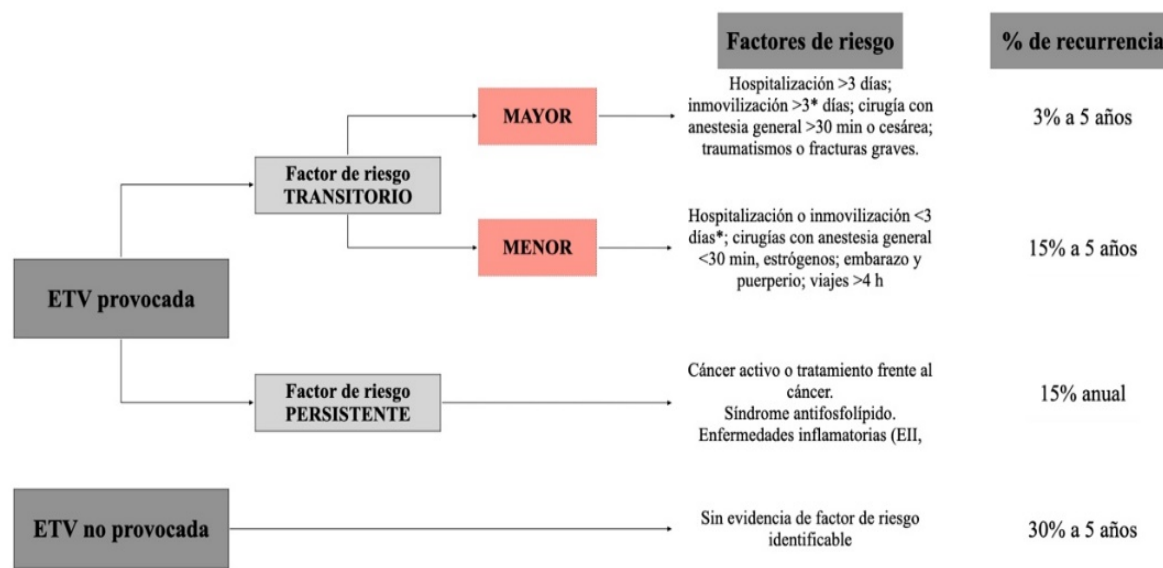


Figura 1. Riesgo de recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa en función de la presencia de los factores de riesgo.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda de miembros inferiores). EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

*Con privilegio de baño únicamente. Figura tomada de: 1) Oblitas CM, et al. *Medicine*, 2023; 13:5196–207.

Diagnóstico de la EP

La EP supone un reto diagnóstico en la práctica clínica debido a que puede manifestarse con un amplio abanico de síntomas, pudiendo encontrarse desde casos asintomáticos hasta la presencia de shock obstructivo o parada cardiorrespiratoria. Sin embargo, debe tenerse presente que su diagnóstico es radiológico, es decir, mediante prueba de imagen objetiva. Se puede establecer una probabilidad clínica pre-test basada en la presencia de síntomas y signos clínicos como disnea (80%), dolor torácico típicamente de características pleuríticas (60-70%), taquicardia (65-70%), hipoxemia (70%), síncope (10-20%), entre otros; así como parámetros de laboratorio, fundamentalmente la determinación del dímero D de alta sensibilidad que posee un elevado valor predictivo negativo (VPN) para descartarla. El dímero D puede ser utilizado en cualquier rango de edad adulta, recomendándose un ajuste a la edad en sujetos por encima de los 50 años, sin que afecte a su VPN (37–40). En la actualidad existen varias escalas, ampliamente validadas, en forma de algoritmos secuenciales que ayudan al diagnóstico, según la probabilidad de presentar una EP.

La **figura 2** resume el algoritmo diagnóstico, basado en escalas de probabilidad clínica, más utilizado en la práctica clínica en pacientes con sospecha de ETV, incluida la EP (5,11,38,41–47).

A continuación, hablaremos de forma resumida de las principales pruebas de imagen utilizadas en el diagnóstico de la EP: la angiografía de arterias pulmonares mediante TC, la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) y el ecocardiograma transtorácico. Por otro lado, la prueba de elección para confirmar o descartar el diagnóstico de la TVP de extremidades es la ecografía de compresión (con o sin Doppler), siendo la ecografía de pierna entera (aquella que incluye territorio distal) suficiente para

descartar trombosis; mientras que si solo se evalúa el territorio proximal se recomienda un nuevo control ecográfico en un periodo variable entre 5-7 días (48–51).

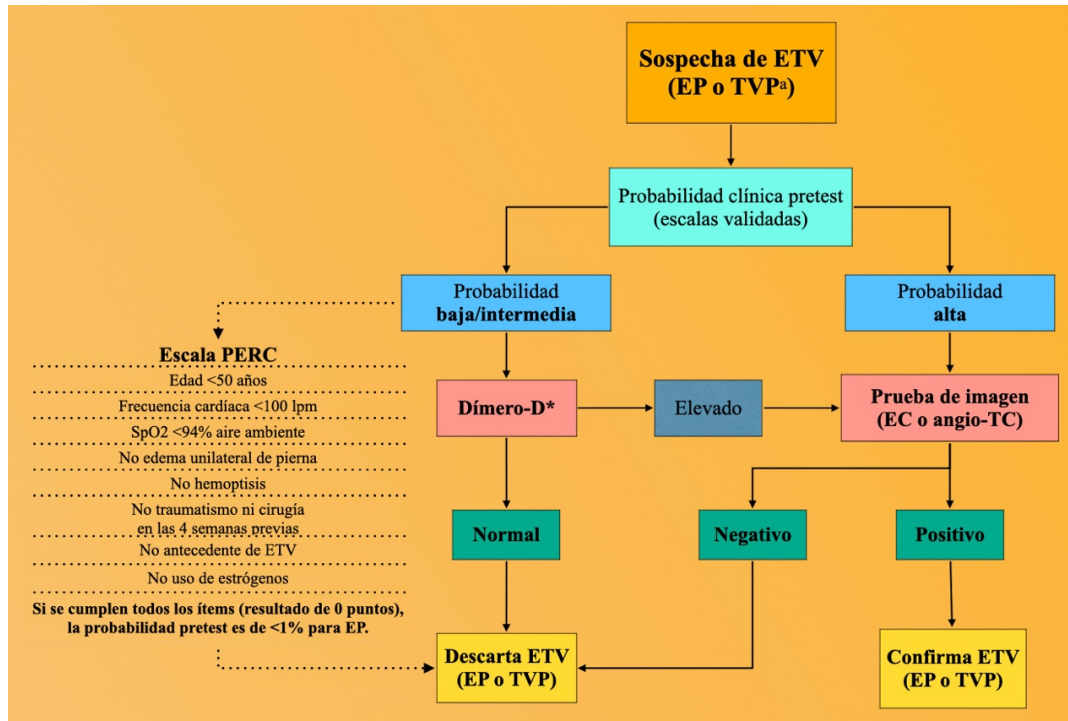


Figura 2. Resumen de la evaluación sistemática ante la sospecha de ETV, incluida la embolia pulmonar.

Angio-TC: angiografía de arterias pulmonares mediante tomografía computarizada, EC: ecografía de compresión; EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; PERC: *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*; TVP: trombosis venosa profunda.

*Dímero-D de alta sensibilidad, ajustado a edad. ^aEscala de Wells (para EP y TVP) o escala de Ginebra revisada. Figura tomada de: 1) Oblitas CM, et al. *Medicine*, 2023; 13(88):5196–207.

Angiografía pulmonar mediante TC

La angiografía de arterias pulmonares mediante TC (angio-TC de arterias pulmonares) de alta resolución con multidetectores es actualmente la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la EP, pues permite la visualización de trombos de arterias segmentarias-subsegmentarias y realizar diagnósticos alternativos y/o causales, además de tener una amplia disponibilidad. Esta prueba es de preferencia para las mujeres embarazadas dado que emite menor radiación para el feto, aunque mayor radiación a la

madre, sin que se haya relacionado hasta la fecha con un aumento real en la incidencia de cáncer de mama. En contraposición, la gammagrafía de V/Q emite menor radiación a la madre, pero mayor al feto. La fiabilidad de la angio-TC de arterias pulmonares aumenta con la probabilidad clínica (pre-test) y la extensión de la EP, con un valor predictivo negativo (VPN) del 97% cuando afecta a arterias principales o lobares, 68% en vasos segmentarios y del 25-50% para arterias subsegmentarias aisladas. El VPN es del 96%, 92% y 58% según la probabilidad pre-test sea alta, intermedia o baja, respectivamente. Por tanto, la combinación de una probabilidad pre-test baja o moderada con un angio-TC normal excluye razonablemente el diagnóstico de EP. Sin embargo, en los supuestos donde exista una PCP “alta” y resultado “negativo” del angio-TC, se recomienda valorar ampliar el estudio diagnóstico con otra técnica de imagen como la gammagrafía de V/Q y/o una ecografía de compresión de miembros inferiores, en tanto que la probabilidad de ETV puede alcanzar hasta un 1,2-5,2% a los 3 meses (9,11,52–61).

Gammagrafía de ventilación-perfusión

La gammagrafía de V/Q permite el diagnóstico indirecto de EP mediante la detección de incongruencias entre la ventilación (conservada) y la perfusión (ausente). Los resultados de la prueba se clasifican en “normal”, “alta probabilidad” y “no diagnóstica”. La gammagrafía V/Q tiene elevados VPN y VPP en los casos de resultado “normal” y “alta probabilidad”, respectivamente, lo que permite confirmarla o descartarla. De forma similar a lo que sucede con la angio-TC, en aquellos pacientes con una gammagrafía V/Q “no diagnóstica” y una PCP “alta” se recomienda realizar una angio-TC para descartar definitivamente la EP. En el caso de que la PCP sea “baja” o “moderada” y la gammagrafía V/Q sea “no diagnóstica” se recomienda realizar una ecografía de compresión de miembros inferiores para descartar definitivamente la ETV.

Debido a que su disponibilidad es menor que la del angio-TC, su principal utilidad en la práctica clínica se limita a pacientes con insuficiencia renal con filtrado glomerular <30 mL/min o con alergia a los contrastes yodados y es la prueba de elección en el despistaje de la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (EPTEC) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (5,11,43,62).

Ecocardiografía transtorácica

La valoración de la función del ventrículo derecho (VD), bien mediante la ecocardiografía transtorácica reglada o la ecocardiografía a pie de cama (o ecocardiografía), es de gran utilidad en la estratificación pronóstica de los pacientes con EP aguda y en el diagnóstico de pacientes con sospecha de EP e inestabilidad hemodinámica. Está dirigida fundamentalmente a la valoración de la presencia de signos de disfunción del VD como son la dilatación del VD respecto del ventrículo izquierdo (VI) medido mediante el ratio $VD/VI >1$, el aplanamiento o abombamiento del septo interventricular hacia el VI, la hipoquinesia o disminución de la contractilidad del VD evaluado mediante disminución del TAPSE (*Tricuspid Annular Plate Systolic Excursion*) con valores por debajo de 16 mm, el signo de McConnell y/o el signo 60/60, definido como un tiempo de aceleración de la válvula tricúspide menor a 60 ms en presencia de un gradiente sistólico tricuspídeo entre 30 y 60 mmHg. También permite visualizar la presencia de trombo (móvil) en cavidades derechas. Por otro lado, la ausencia de normalización de los signos ecográficos de disfunción del VD tras el tratamiento anticoagulante es un marcador predictivo, indirecto, para el desarrollo de HPTEC (9,11,63–65).

Estratificación del riesgo de la EP

De forma paralela al diagnóstico de la EP, es fundamental la evaluación de la gravedad de la misma mediante escalas validadas. Existen diferentes escalas pronósticas que ayudan a la estratificación de los pacientes con EP aguda sintomática en términos de mortalidad precoz (primeros 30 días), mediante la utilización de variables clínicas. Entre ellas, la escala PESIs permite la identificación de pacientes de muy bajo riesgo de mortalidad precoz (66). Por otro lado, la escala de la ESC de 2019 combina la escala PESIs con marcadores analíticos de disfunción del VD, como la troponina cardíaca (cT) y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), y marcadores de imagen de disfunción del VD, permitiendo estratificar a los pacientes según el riesgo de mortalidad en tres grupos: riesgo “alto”, riesgo “intermedio” y riesgo “bajo”. No obstante, continúa existiendo heterogeneidad en la estratificación de los pacientes con EP en la práctica clínica, debido a las características de la presentación clínica de la EP, así como las comorbilidades de cada paciente, factores que dificultan la predicción del riesgo de mortalidad real en cada paciente, con las consecuentes implicaciones terapéuticas, en particular en aquellos pacientes con estabilidad hemodinámica.

La guía clínica de la ESC de 2019 define como EP hemodinámicamente inestable aquella que se presenta en forma de parada cardiorrespiratoria, hipotensión arterial persistente definida como una presión arterial sistólica (PAS) <90 mmHg o caída de la PAS ≥ 40 mmHg por un período mayor a 15 minutos, en ausencia de arritmias *de novo*, hipovolemia o sepsis, o la presencia de shock obstructivo, definido como la necesidad de drogas vasoactivas para mantener la PAS ≥ 90 mmHg e hipoperfusión de órgano diana (alteración del nivel de consciencia, hipoperfusión tisular periférica, oligoanuria, elevación de lactato sérico) (11,67–69). Esta forma de presentación de la EP, con inestabilidad hemodinámica, conforma el grupo de EP de riesgo “alto”, donde la

mortalidad precoz puede alcanzar hasta el 30%, y el tratamiento de elección es la fibrinólisis farmacológica, salvo que exista una contraindicación.

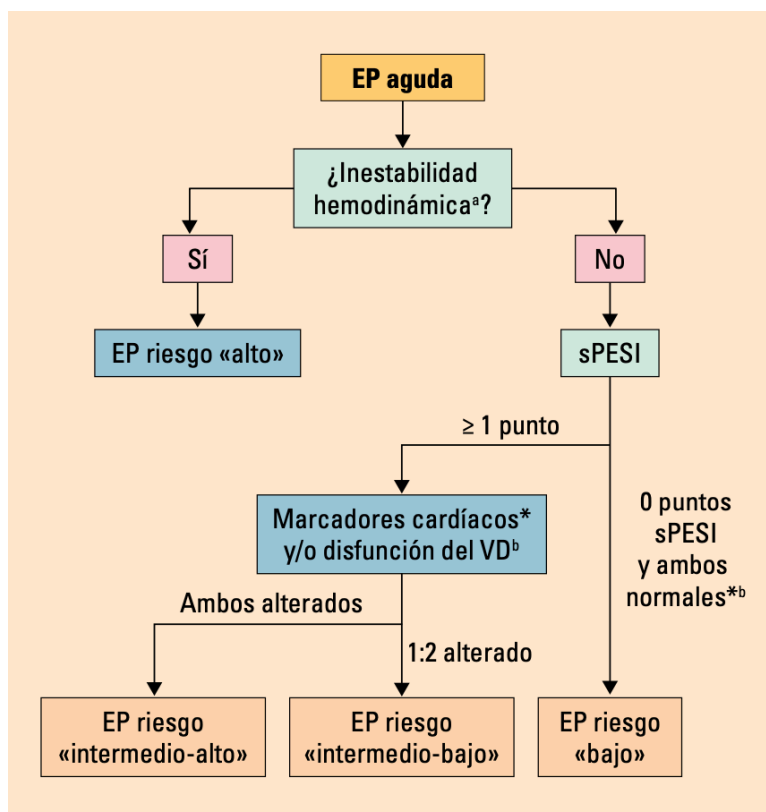


Figura 3. Estratificación del riesgo de mortalidad precoz de la embolia pulmonar aguda sintomática.

EP: embolia pulmonar. sPESI: *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*. VD: ventrículo derecho. *Marcadores cardíacos (troponina y/o NT-proBNP) elevados (Si/No). ^bDisfunción del VD (ecocardiograma o tomografía computarizada). Figura tomada de: 1) Oblitas CM, et al. *Medicine*, 2023; 13:5196–207.

En contraposición, los pacientes con EP aguda estables hemodinámicamente, una puntuación en la escala PESIs de bajo riesgo, que presentan biomarcadores cardíacos negativos y pruebas de imagen que muestren una función normal del VD, se clasifican como EP de riesgo “bajo”, y presentan un riesgo de mortalidad precoz menor al 1-2%.

El resto de los pacientes hemodinámicamente estables se clasifican en el grupo de EP de riesgo “intermedio” y constituyen un grupo heterogéneo, que se subdivide, a su vez, en EP de riesgo “intermedio-bajo” (en caso de presentar disfunción del VD o

marcadores cardíacos analíticos elevados) o de riesgo “intermedio-alto” (en caso de asociar disfunción del VD y marcadores cardíacos analíticos elevados) (**figura 3**).

Por otro lado, los términos tradicionales de EP “masiva” y “submasiva” actualmente son términos obsoletos, utilizados en el pasado para referirse a la EP de alto riesgo y de riesgo intermedio-alto, respectivamente (9,11,70–73).

Nuevos biomarcadores

Selectina P soluble (selectina Ps)

La selectina P es una proteína de superficie que pertenece a la familia de las lectinas implicadas en la adhesión celular. Se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, pudiendo ser secretada a la circulación en determinadas circunstancias. La sobreexpresión de selectina P en la superficie celular se ha relacionado con fenómenos inflamatorios, trombóticos e incluso con un aumento de la capacidad metastásica de neoplasias. La selectina P contribuye a la quimiotaxis y la adhesión de leucocitos, y de las plaquetas activadas, favoreciendo la interacción del sistema inmunitario y la cascada de la coagulación en la compleja asociación de la denominada inmuno-trombosis. Numerosos estudios han encontrado una potencial asociación entre el aumento de los niveles de la selectina P soluble y el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos en distintas poblaciones.

Sin embargo, los niveles de la selectina Ps pueden verse influenciados por el tratamiento anticoagulante. Por otro lado, la presencia de algunos polimorfismos específicos podría conferir un mayor riesgo de ETV. Asimismo, algunos estudios han observado una potencial asociación entre los niveles elevados de la selectina Ps y la evaluación pre-test para el diagnóstico de ETV, obteniendo unos VPN y VPP elevados en los pacientes con sospecha de ETV, en comparación con los niveles del dímero D.

No obstante, el potencial papel pronóstico de los niveles de la selectina Ps en la predicción de la mortalidad o la hemorragia grave en los pacientes con EP no ha sido explorado hasta la fecha (23,74–78).

Citoquinas

Las interleuquinas y el factor de necrosis tumoral alta (TNF alfa) pertenecen a la gran familia de las citoquinas, un conjunto amplio de moléculas que actúan como mensajeros químicos y participan en diferentes procesos inmunológicos. Las citoquinas orquestan un equilibrio perfecto entre las interacciones célula a célula, que son cruciales en los distintos procesos biológicos como la proliferación-inhibición y diferenciación celular, así como la respuesta inmunitaria incluyendo la quimiotaxis. En este sentido, las citoquinas pueden agruparse en citoquinas “pro-inflamatorias” (IL-1, 6, 8 y TNF-alfa, entre otras) y “anti-inflamatorias”, como la IL-10. En la última década se ha intensificado la investigación de las diversas y complejas rutas moleculares que permita una mejor caracterización de la interacción entre los “actores principales” que intervienen en la formación y progresión de los fenómenos tromboembólicos venosos que sucede de forma natural. En este proceso intervienen la cascada de coagulación, células endoteliales, eritrocitos, plaquetas, y células inmunitarias circulantes, estas últimas a través de la secreción de diferentes citoquinas.

Por tanto, la pérdida de este equilibrio perfecto a favor de citoquinas pro-inflamatorias frente a citoquinas anti-inflamatorias, facilitaría un escenario donde se produciría una respuesta exagerada a favor de la formación y proliferación incontrolada del trombo (venoso) (24,29,79–82).

Antígeno carbohidratado 125 (CA-125)

El CA-125, también conocido como antígeno canceroso 125 o proteína mucina 16, es una glicoproteína compleja codificada por el gen de la mucina 16. Es una molécula grande y heterogénea con carga iónica. El CA-125 consta de tres dominios: un dominio N-terminal grande fuertemente glicosilado, un dominio con repeticiones en tándem (serina, treonina, prolina) intercalado con la proteína del esperma de erizo de mar, la enteroquinasa y módulos de agrina (o dominios SEA) y un dominio C-terminal. Los dos primeros dominios son extracelulares y altamente glicosilados. El dominio C-terminal tiene porciones extracelulares y transmembrana, con una cola citoplasmática. Los dominios SEA poseen cargas fuertemente positivas que les permiten unirse a cargas negativas como los fragmentos de ADN o los azúcares ácidos.

El CA-125 se sintetiza en las células mesoteliales de las membranas serosas (el peritoneo, la pleura y el pericardio) en respuesta a diversos estímulos, incluyendo los estados inflamatorios que algunos autores han relacionado con la presencia de las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF alfa, otras). Además, parece tener un posible papel inmunomodulador en las células inmunitarias, principalmente los linfocitos *natural-killer*, favoreciendo la tolerancia inmunológica de la madre durante la implantación fetal.

El CA-125 es un biomarcador tumoral ampliamente conocido, utilizado para la evaluación pronóstica de las pacientes con cáncer de ovario, que presenta una vida media prolongada (semanas) y no parece verse influenciado significativamente por la edad o la función renal. No obstante, también puede presentar niveles alterados en otros tipos de cáncer como el cáncer de mama, los mesoteliomas, los linfomas no Hodgkin, los leiomiomas, etc. y en procesos no oncológicos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades hepáticas crónicas, la tuberculosis, las serositis, los estados congestivos o de sobrecarga hídrica, entre otros (83–87).

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Justificación

Actualmente son grandes los esfuerzos por conocer y entender mejor los complejos mecanismos que intervienen en el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos, existiendo especial interés en el estudio de biomarcadores plasmáticos que nos ayude en su mejor comprensión con la intención de evaluar posteriormente su potencial aplicabilidad clínica. Idealmente, sería importante poder analizar cada biomarcador en los distintos escenarios posibles de la enfermedad tromboembólica venosa, es decir, analizar cómo se comporta cada biomarcador en la predicción, diagnóstico, evento agudo, monitorización del tratamiento y pronóstico de eventos graves tanto a corto y largo plazo. De este modo, podríamos utilizar el mejor biomarcador para cada escenario de la enfermedad.

La mejoría de la capacidad de predicción del riesgo de mortalidad y de hemorragia grave en la fase precoz de la enfermedad es de suma importancia en tanto que permitiría la optimización de todo el arsenal terapéutico disponible para la ETV, con el objetivo de obtener un impacto en la supervivencia y morbilidad de estos pacientes. Algunos estudios sugieren que los biomarcadores inflamatorios como la selectina P, las citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y el TNF alfa) y el CA-125 podrían ser útiles en la evaluación pronóstica de los pacientes con ETV, sin embargo, la evidencia disponible es insuficiente. Tampoco se ha evaluado el valor predictivo precoz de los niveles de estos biomarcadores en los pacientes con EP aguda.

Hipótesis

Pregunta de investigación 1. Los niveles elevados en sangre de selectina P soluble en pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática, medidos en el momento del diagnóstico, se asocian de forma independiente con el riesgo de mortalidad y/o hemorragia grave a corto plazo (en los primeros 30 días).

Pregunta de investigación 2. Los niveles elevados en sangre de citoquinas (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa) en pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática, medidos en el momento del diagnóstico, se asocian de forma independiente con el riesgo de mortalidad y/o hemorragia grave a corto plazo (en los primeros 30 días).

Pregunta de investigación 3. Los niveles elevados en sangre de CA-125 en pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática, medidos en el momento del diagnóstico, se asocian de forma independiente con el riesgo de mortalidad y/o hemorragia grave a corto plazo (en los primeros 30 días).

Objetivos

Objetivo principal: Investigar si la elevación de los niveles plasmáticos de selectina Ps, citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa) y CA-125 en el momento del diagnóstico de pacientes con embolia pulmonar sintomática se asocia con mayor frecuencia de complicaciones (mortalidad y sangrado grave) en los primeros 30 días (corto plazo).

Objetivos secundarios: Los objetivos secundarios son: i) Determinar un punto de corte de selectina Ps, citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa) y CA-125 en el momento del diagnóstico de EP aguda para predecir la mortalidad a corto plazo; ii) Determinar un punto de corte de selectina Ps, citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa) y CA-125 en el momento del diagnóstico de EP aguda para predecir la hemorragia grave a corto plazo; iii) Determinar la potencial asociación y correlación entre los niveles en sangre de selectina Ps, citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa) y CA-125 con otros biomarcadores ampliamente conocidos, como la PCR, el dímero D, el NT-proBNP, entre otros, medidos en el momento del diagnóstico de la EP aguda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

La presente Tesis Doctoral siguió el diseño de un estudio de tipo observacional, prospectivo, unicéntrico, en una cohorte de pacientes con diagnóstico de embolia de pulmón aguda sintomática.

Población de estudio

Pacientes diagnosticados de EP aguda sintomática, confirmada mediante prueba de imagen (TC con contraste en fase de arterias pulmonares o gammagrafía pulmonar de V/Q) según práctica médica habitual, en el Servicio de Urgencias u hospitalización del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años, con consentimiento informado firmado, de forma consecutiva desde abril de 2021 hasta septiembre de 2022.

Los criterios de exclusión fueron el diagnóstico incidental de EP o EP asintomática, el tromboembolismo venoso sin EP los pacientes en tratamiento anticoagulante crónico en cualquier dosis o causa y el rechazo del paciente a la participación en el estudio.

Seguimiento de los pacientes

Se registraron los eventos clínicos de mortalidad y hemorragia grave durante el seguimiento a 30 días tras el diagnóstico, que se realizó tanto durante la hospitalización como en la consulta de la Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa de Medicina Interna del hospital.

Grupo control para la selectina Ps

Debido a que la selectina Ps es un biomarcador no estandarizado, y que hasta la fecha no se ha evaluado su potencial papel pronóstico en pacientes con diagnóstico de EP aguda sintomática, se decidió analizar los niveles de selectina Ps en un grupo control de pacientes mayores de 18 años, consecutivos, valorados por patología leve en el Servicio de Urgencias de nuestro centro, excluyéndose aquellos pacientes en los que hubiese sospecha de ETV, síndrome coronario agudo, ictus, infecciones graves, oncológicos, entre otros.

Variables

Las características basales, las características clínicas de la presentación de la EP aguda, pruebas complementarias de imagen y laboratorio fueron recogidas de forma consecutiva tras el diagnóstico siendo registradas en el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE). De igual forma fueron registradas las complicaciones durante el seguimiento a 30 días (incluyendo recurrencias de ETV, hemorragias y mortalidad por cualquier causa). Las variables de laboratorio fueron recogidas en una base de datos independiente.

Características basales

Tabla 1. Variables y unidades de las características basales.

Variable	Unidad
Número identificativo del sujeto	Nº
Fecha de nacimiento	dd/mm/aaaa
Edad al diagnóstico	años
Sexo	hombre/mujer
Peso	Kg
Talla	m
Índice de masa corporal (IMC)	Kg/m ²
Tratamiento previo con corticoides	sí/no
Tratamiento previo con estatinas	sí/no
Tratamiento previo con antiagregantes	sí/no

Tratamiento previo con inmunosupresores	sí/no
Infarto agudo de miocardio previo	sí/no
Ictus previo	sí/no
Arteriopatía periférica	sí/no
Hipertensión arterial	sí/no
Diabetes mellitus	sí/no
Consumo de tabaco	sí/no
Fibrilación auricular	sí/no
Hepatopatía crónica	sí/no
Insuficiencia cardíaca	sí/no
Enfermedad pulmonar crónica	sí/no
Síndrome de apnea del sueño	sí/no
Infección VIH	sí/no
Antecedente de hemorragia en los 3 meses previos	sí/no

Características clínicas del episodio de embolia de pulmón

Tabla 2. Variables y unidades de las características clínicas del episodio de ETV.

Variable	Unidad
Procedencia del paciente	urgencias/hospitalizado
Tipo de síntomas	EP y EP-TVP
Frecuencia cardíaca	latidos por minuto
Presión arterial	mmHg
Fecha del diagnóstico	día/mes/año
Fecha del alta	día/mes/año
Necesidad de ingreso hospitalario	sí/no
Duración de la hospitalización	días

EP: embolia de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda.

Diagnóstico de la embolia de pulmón

El diagnóstico de EP se realizó mediante angio-TC de arterias pulmonares utilizando un TC multidetector de 64 canales (Philips TC Ingenuity) o mediante gammagrafía pulmonar de V/Q. Para ello, el estudio de perfusión utilizó macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc, el estudio de ventilación utilizó ^{99m}Tc (Technegas Generator, Vita Medical Limited) y la cámara gamma utilizada fue SPECT/TC Optima™ NM/CT640 (General Electrics). El diagnóstico de TVP de miembros inferiores se realizó mediante ecografía Doppler (modelo ESAOTE 7340) o TC. Solo en

los casos de TVP que asociaban síntomas o signos sugestivos de EP se realizó la angio-TC de arterias pulmonares; mientras que la ecografía Doppler de miembros inferiores fue realizada en todos los pacientes diagnosticados de EP para buscar activamente TVP. Las angio-TC de arterias pulmonares y las TC de miembros inferiores fueron realizadas en el servicio de Radiodiagnóstico, mientras que las gammagrafías pulmonares fueron realizadas por el servicio de Medicina Nuclear. Las ecografías de compresión (con o sin Doppler venoso) de miembros inferiores fueron realizadas tanto por el servicio de Radiodiagnóstico como por el servicio de Medicina Interna.

Factores de riesgo de EP

Tabla 3. Variables y unidades de los factores de riesgo de ETV.

Variable	Unidad
Clasificación etiológica	idiopático/provocado
Cáncer	sí/no
Extensión del cáncer	localizado/metástasis
Localización del cáncer	orofaringe/laringe/pulmón/mama/estómago/páncreas/colorrectal/ovario/vejiga/próstata/cerebral (SNC)/hematológico/útero/riñón /otros/vía biliar/melanoma
Tratamiento del cáncer	0 no tratamiento activo; 1 QT; 2 RT; 3 inmunoterapia; 4 hormonoterapia; 5 más de un tratamiento
Cirugía en los últimos 2 meses	sí/no
Inmovilización durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico en los últimos 2 meses	sí/no
Viaje de más de 6 horas en las últimas 3 semanas	sí/no
Tratamiento hormonal (estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos...) En los últimos 2 meses	sí/no
Embarazo	sí/no
Parto o puerperio en los últimos 2 meses	sí/no
Malformación anatómica	sí/no tipo
Diagnóstico concomitante de infección aguda	sí/no

Tipo de infección	urinaria / digestiva / respiratoria / cardíaca / neurológica / tejidos blandos / otras
Gravedad de la infección	localizada/sepsis/shock séptico
COVID19	sí/no
Diagnóstico	1 concomitante / 2 (previo >30 días) / posterior (durante el ingreso)
Gravedad	leve (no neumonía) / moderado (neumonía) / grave (oxigenoterapia de alto flujo o UCI)
ETV: enfermedad tromboembólica venosa; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; UCI: unidad de cuidados intensivos.	

Pruebas complementarias de laboratorio durante el episodio

Las variables de laboratorio registradas se muestran en la **tabla 4**, se realizaron en el laboratorio central de nuestro centro.

Tabla 4. Variables y unidades de las pruebas complementarias de laboratorio durante el episodio y su método de determinación.

Variable	Unidad	Método de determinación	Rango de normalidad
Hemoglobina	g/dL	espectrofotometría	13,5 – 17,2
Recuento de leucocitos	nº/mm ³	citometría de flujo	3.900 – 10.200
Recuento de plaquetas	nº/mm ³	citometría de flujo	140.000 – 370.000
Tiempo de protrombina	Seg	coagulometría	11 – 14
INR	nº	coagulometría	0 – 1.22
APTT	seg	coagulometría	22 - 30
Dímero-D	ng/mL	inmunoensayo turbidimétrico	0 – 250
Creatinina	mg/dL	espectrofotometría (procedimiento Jaffe)	0,7 – 1,3
cT-T	ng/L	inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA)	<14
Nt-proBNP	ng/L	inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA)	0 - 250
PCR	mg/dL	inmunturbidimétrico potenciado con látex (reactivos ADVIA® Chemistry XPT C-Reactive)	0,0-0,5

		Protein 2, Siemens, Erlangen, Germany) durante las primeras 24 horas del diagnóstico de ETV aguda	
Selectina P soluble	ng/mL	método de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)	0,0-0,2
CA-125	U/mL	inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMIA)	0,0-35,0
IL-1beta	pg/mL	método de ensayo inmunométrico quimioluminiscente	0,0-5,0
IL-6	pg/mL	inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA)	0,0-5,0
IL-8	pg/mL	método de ensayo inmunométrico quimioluminiscente	0,0-62,0
IL-10	Pg/mL	método de ensayo inmunométrico quimioluminiscente	0,0-10,0
TNF-alfa	pg/mL	método de ensayo inmunométrico quimioluminiscente	0,0-9,0

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; CA-125; antígeno carbohidratado 125; cT-T: troponina cardiaca T; IL: interleuquina; NT-pro-BNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; PCR: proteína C reactiva; TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa

Pruebas complementarias de imagen durante el episodio

Tabla 5. Variables y unidades de las pruebas complementarias de imagen durante el episodio.

Variable	Unidad
Resultado del angio-TC de arterias pulmonares	realizado/no realizado; normal/EP; central/no central; bilateralidad/no bilateral; segmentario/subsegmentario/lobar
Resultado de ecocardiograma	realizado/no realizado; trombo endocavitario/normal; hipokinesia ventricular derecha/normal, valor TAPSE en mm
Ecografía Doppler de miembros inferiores	trombosis venosa profunda/normal; proximal (incluye vena poplítea)/distal
Estratificación del riesgo de EP (ESC 2019)	1 bajo riesgo; 2 intermedio bajo; 3 intermedio alto; 4 alto riesgo

ESC: *European Society of Cardiology*; EP: embolia pulmonar; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; TC: **tomografía computarizada**.

Tratamiento de la embolia pulmonar

Tabla 6. Variables y unidades del tratamiento agudo de la embolia pulmonar.

Variable	Unidad
Fecha de inicio de tratamiento con heparinas	dd/mm/aaaa
Heparina no fraccionada	sí/no nº días
Dosis de heparina no fraccionada	UI/día
Heparina bajo peso molecular (HBPM)	sí/no nº días
Dosis de heparina bajo peso molecular	Dosis/kg peso
Anticoagulación al alta hospitalaria	1 HBPM, 2 ACO
Fecha de inicio de anticoagulación oral (ACO)	dd/mm/aaaa
Tipo anticoagulante oral	1 acenocumarol; 2 apixaban; 3 rivaroxaban; 4 dabigatran; 5 edoxaban
HBPM: heparina de bajo peso molecular.	

Seguimiento

El seguimiento para este estudio fue de 30 días para todos los pacientes.

Tabla 7. Variables y unidades del seguimiento.

Variable	Unidad
Fecha de la defunción	dd/mm/aaaa
Causa de la muerte	Embolia pulmonar confirmada por métodos objetivos, hemorragia, neoplasia, insuficiencia cardíaca, infección, otros, desconocido, fallo multiorgánico, insuficiencia hepática, broncoaspiración
Primera complicación hemorrágica	0 ninguna; 1 sangrado menor; 2 sangrado mayor; 3 muerte por sangrado.
Localización del primer sangrado	0 ninguna; 1 gastrointestinal; 2 nasal; 3 genitourinario; 4 retroperitoneal; 5 craneal; 6 otros.
Fecha de la primera complicación hemorrágica	dd/mm/aaaa
Segunda complicación hemorrágica	0 ninguna; 1 sangrado menor; 2 sangrado mayor; 3 muerte por sangrado.

Localización del segundo sangrado	0 ninguna; 1 gastrointestinal; 2 nasal; 3 genitourinario; 4 retroperitoneal; 5 craneal; 6 otros.
Fecha de la segunda complicación hemorrágica	dd/mm/aaaa
TTPA en el momento de la hemorragia	segundos
¿Se encontraba en tratamiento con AINE o antiagregantes en el momento de la hemorragia?	sí/no
Creatinina en el momento de la hemorragia	normal/elevada
Plaquetas en el momento de la hemorragia	normal/disminuídas
¿Se resolvió la hemorragia con secuelas?	sí/no
Isquemia arterial	sí/no, fecha
Infarto agudo de miocardio	sí/no, fecha
Isquemia cerebral	sí/no, fecha
Isquemia aguda de extremidades inferiores	sí/no, fecha
Segunda complicación hemorrágica	sí/no
¿Requirió ingreso, con relación a alguna de las complicaciones?	sí/no fecha
¿Había finalizado el tratamiento anticoagulante en el momento de la complicación?	sí/no fecha
Fecha de último seguimiento	dd/mm/aaaa
Tiempo de seguimiento (nº días)	fecha de último seguimiento - fecha de diagnóstico
TTPA: Tiempo parcial de tromboplastina activado; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.	

Definiciones

Si el paciente no presentaba factores de riesgo se clasificó el episodio de EP como “no provocado”. Por el contrario, si el paciente presenta uno o más factores de riesgo (excluyendo ETV previa) se clasificó el episodio de EP como “provocado”, de acuerdo con la clasificación de las guías clínicas de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (33).

Además, según los criterios de Jain *et al.* (88), se definió EP de localización “central” como aquella en la que el embolismo se encuentra en el tronco de la arteria pulmonar o en las arterias pulmonares principales, y de localización “periférica” (o no

central) aquella en la que el embolismo se sitúa en el resto del árbol arterial (arterias lobares, segmentarias y/o subsegmentarias).

Los pacientes con diagnóstico de EP fueron clasificados según las escalas pronósticas PESIs y ESC de 2019. Los pacientes con una puntuación de la escala PESIs <1 fueron considerados de “bajo” riesgo, y de “alto” riesgo si tenían una puntuación ≥ 1 . De forma similar, para la escala ESC los pacientes eran de riesgo “alto” si presentaban inestabilidad hemodinámica. Fueron clasificados como de riesgo “bajo” si se cumplían los siguientes requisitos: se presentaban estables hemodinámicamente, la puntuación PESIs era <1 , los marcadores cardíacos eran negativos y no había disfunción del VD en las pruebas de imagen (ecocardiograma o angio-TC). Por último, fueron clasificados como de riesgo “intermedio” a aquellos pacientes hemodinámicamente estables que presentaban al menos uno de los siguientes ítems: puntuación en la escala PESIs ≥ 1 , marcadores cardíacos positivos o disfunción del VD en las pruebas de imagen. La disfunción del VD se valoró según la presencia de alguno de los siguientes: i) dilatación del VD (ratio VD/VI >1) por ecocardiograma o TC; ii) TAPSE <16 mm; iii) presencia del signo de McConnell; iv) regurgitación del contraste intravenoso en el TC a vena cava inferior o suprahepáticas (11).

Se definió como hemorragia grave (o *major bleeding* en su traducción al inglés) aquella que tuvo un resultado fatal, o afectó a un lugar anatómico crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular o pericárdico, o intramuscular si produce síndrome compartimental), o que requiriera la transfusión de ≥ 2 unidades de concentrados de hematíes, de acuerdo con los criterios utilizados por el registro RIETE (89).

Análisis de laboratorio

Se congelaron muestras de plasma o suero obtenidas en el momento del diagnóstico de la EP de todos los pacientes incluidos en el estudio. Las muestras fueron centrifugadas inmediatamente después de la recolección (1.700 x g a 4°C durante 15 minutos), almacenándose posteriormente en dos alícuotas de 0,50-1,00 mL a -20° Celsius. En los casos donde, por limitación en cuanto a volumen de muestra viable, no se pudieron determinar todos los biomarcadores de interés ya mencionados, se priorizó de forma arbitraria la determinación de selectina Ps, luego citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa), y finalmente el CA-125.

Selectina P soluble

Antes del análisis de laboratorio, las muestras se descongelaron completamente y se agitaron a baja velocidad. Se realizó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) para la detección cuantitativa de selectina P humana tanto natural como recombinante, utilizando el reactivo DRG International y el kit ELISA automático DSX®. Las muestras se diluyeron 1:10 (10 µL de muestra + 90 µL de diluyente de muestra) y se multiplicaron por el factor de dilución (x10), según el protocolo establecido por el fabricante. El límite de detección establecido de selectina P soluble fue de 0,20 ng/mL. La longitud de onda de medición de los resultados fue de 450 nm.

Citoquinas

Previamente a la realización del análisis de laboratorio, las muestras fueron totalmente descongeladas y agitadas en vórtex a baja velocidad. El análisis de la IL-6 se realizó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con el analizador Cobas e411 de ROCHE® Diagnostics. El rango de medida de este parámetro en nuestro laboratorio es de 0,01-4,30 pg/mL siendo lineal entre 1,50 pg/mL a 5.000,00 pg/mL. Se procedió de igual forma para el análisis del resto de citoquinas, utilizando el analizador

INMULITE 1000 de SIEMENS. Los rangos de medida fueron: IL-1beta de 0,01 a 5,00 pg/mL, IL-8 de 0,01 a 62,00 pg/mL, IL-10 de 0,01 a 9,10 pg/mL, y de TNF-alfa de 0,01 a 8,10 pg/mL.

Antígeno carbohidratado 125

Previamente a realización del análisis de laboratorio, las muestras fueron totalmente descongeladas y agitadas en vórtex a baja velocidad. Se determinó el CA-125 a través de un inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas de dos pasos en el analizador Alinity i de Abbott. El rango de medida de este parámetro en nuestro laboratorio es de 0,00-35,00 U/mL, siendo lineal entre 1,10 U/mL a 1.000,00 U/mL.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas serán presentadas por distribución de frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas por media aritmética y desviación estándar (DS) en el caso de que presenten una distribución normal, o por mediana y percentil 25 (P25) y percentil 75 (P75) del rango intercuartílico (RIC) si presentan una distribución no normal.

La asociación entre variables cualitativas será evaluada mediante el test de Chi cuadrado y test exacto de Fisher. Para las variables numéricas, se utilizará el test T de Student o el test U de Mann-Whitney. La correlación entre variables numéricas se evaluará mediante el coeficiente de correlación rho de Spearman.

Las curvas *Receiver operating characteristic* (ROC) serán generadas para determinar la capacidad diagnóstica y establecer un punto de corte óptimo del valor de selectina P para la mortalidad y hemorragia grave a 30 días (precoces). El punto de corte óptimo será determinado mediante el valor máximo obtenido por el índice de Youden. Las curvas ROC serán comparadas mediante los métodos de Hanley y McNeil.

El análisis de regresión logística bivariante y multivariante serán utilizados para determinar la asociación entre los niveles de selectina P soluble, citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa), y el CA-125 y las complicaciones precoces, con la estimación de la OR cruda y ajustada, el ajuste del análisis bivariante incluirá aquellas variables con resultado estadísticamente significativo observado en el análisis bivariante.

Un valor de $p < 0.05$ será considerado como estadísticamente significativo para todos los análisis. Se utilizará para todos los cálculos el paquete estadístico IBM SPSS Statistics para Windows, versión 21.0. Armonk, NY: IBM Corp y el paquete estadístico STATA (versión 14.2).

Consideración Éticas

El presente estudio fue realizado siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la realización de investigación en humanos según la última revisión de la declaración de Helsinki, y sucesivas actualizaciones, además de las recomendaciones establecidas en las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y la legislación vigente españolas y de la Unión Europea.

El registro de los datos relacionados con los pacientes se realizó dentro del Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica, mediante la historia clínica electrónica, que obtuvo el visto bueno para su realización siguiendo la orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, según consta en el Acta 01/204, de 27 de enero, de acuerdo con el dictamen previo del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Así mismo, el Dr. Roberto Collado Borrel, secretario del Comité Ético de Investigación Clínica Hospital General Universitario Gregorio Marañón certificó la aprobación para el investigador principal Dr. Pablo Demelo

Rodríguez en el HGUGM en Madrid, a 22 de abril de 2021 para la determinación de la selectina P soluble y otros biomarcadores, anteriormente expuestos.

La determinación en sangre de selectina Ps, citoquinas y CA-125 es un procedimiento no invasivo cuya realización no supone riesgo añadido para el paciente. La determinación de estos parámetros se realizó bien en la muestra de sangre congelada en el momento del diagnóstico (según protocolo del hospital toda muestra se almacena alrededor de 5 días en nevera) o bien como variable añadida a cualquier analítica solicitada por sus médicos, sin que se realice ninguna extracción explícita o con fin único de realizar la determinación de dicho parámetro.

Al tratarse de un estudio observacional prospectivo en una cohorte de pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar aguda sintomática, no se realizó ninguna intervención sobre los pacientes más allá del manejo clínico habitual recomendado por las guías clínicas actualizadas sin influir en ello y, por tanto, el estudio no supuso un riesgo añadido para los pacientes que fueron incluidos en este estudio, extensivo a los pacientes del grupo control de la selectina Ps. Dado que se trata de un estudio de investigación, los resultados de las mediciones de los biomarcadores analizados (selectina Ps, citoquinas y CA-125) no estuvieron disponibles para los médicos tratantes y no influyeron en el manejo de los pacientes.

Financiación

Junto con el equipo de la Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa de Medicina Interna del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, presentamos este proyecto a la beca para la investigación de la Fundación Eugenio Rodríguez Pascual, en la convocatoria de 2021, siendo beneficiarios de la misma.

Por otro lado, el doctorando presentó este proyecto en la convocatoria competitiva del año 2022 del Programa Intramural de impulso a la I+D+i del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid (España), dirigido a facultativos especialistas de primer año, consiguiendo ser beneficiario de un contrato de investigación post-formación sanitaria especializada de 12 meses de duración en el IiSGM.

Las fuentes de financiación no participaron en el diseño del estudio, la recolección, análisis o interpretación de los datos, ni en la escritura del trabajo o la decisión de enviarlo a revistas científicas para su publicación.

RESULTADOS

Análisis descriptivo de la muestra total

Se registraron un total de 241 pacientes, de los cuales se excluyeron 20 pacientes con diagnóstico de EP incidental o asintomática (11 pacientes recibían anticoagulación previa por cualquier motivo y 9 pacientes presentaron diagnóstico de TVP sin EP). La muestra final incluyó por tanto 201 pacientes donde se pudo determinar al menos uno de los biomarcadores objeto de estudio (selectina Ps, citoquinas o CA-125). La **tabla 8** muestra los datos demográficos, de laboratorio y eventos de la muestra.

Tabla 8. Características demográficas, de laboratorio y eventos de los pacientes.

Variable	N = 201
Características basales	
Edad, media (\pm DE)	69 (\pm 17)
Sexo masculino, n (%)	106 (52%)
Peso (kg), media (\pm DE)	78,9 (\pm 21,5)
Talla (cm), media (\pm DE)	165,8 (\pm 10,5)
Índice de masa corporal (IMC kg/m ²) >30	62 (33,2%)
ETV previa, n (%)	24 (11,9%)
Cardiopatía isquémica previa, n (%)	11 (5,5%)
Ictus previo, n (%)	21 (10,4%)
Arteriopatía periférica, n (%)	3 (1,5%)
Hipertensión arterial, n (%)	101 (50,2%)
Diabetes mellitus, n (%)	26 (12,9%)
Dislipemia, n (%)	68 (33,8%)
Insuficiencia cardíaca crónica, n (%)	15 (7,5%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	34 (16,9%)
Fibrilación auricular, n (%)	8 (3,9%)
Hepatopatía crónica, n (%)	5 (2,5%)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	sí/no
Depresión, n (%)	27 (13,4%)
Infección VIH, n (%)	0 (0%)
Trasplante de órgano sólido, n (%)	3 (1,5%)
Laboratorio	
Hemoglobina (g/dL), media (\pm DE)	13,3 (\pm 2)
Plaquetas (x1000· μ L ⁻¹), media (\pm DE)	230 (\pm 109)
Leucocitos (x1000· μ L ⁻¹), media (\pm DE)	10,2 (\pm 3,8)
Linfocitos (x1000· μ L ⁻¹), media (\pm DE)	1,6 (\pm 1)
Proteína C reactiva (g/dL), mediana (P25-P75)	30,2 (12-66)
Procalcitonina (ng/mL), mediana (P25-P75)	0,05 (0,03-0,10)
Creatinina (mg/dL), mediana (P25-P75)	0,96 (0,77-1,22)
Sodio (mmol/L), media (\pm DE)	139 (\pm 3,9)
Dímero-D (ng/mL), mediana (P25-P75)	2538 (1.346-5.900)

Dímero-D >1.000 ng/mL, n (%)	168 (87,0%)
Toponina alta sensibilidad alterada*, n (%)	sí/no
NT-proBNP (ng/L), mediana (P25-P75)	631 (201,5-2.771,0)
NT-proBNP >600 ng/L, n (%)	87 (50,6%)
Selectina Ps (ng/mL), mediana (P25-P75)	494,6 (460,1-525,2)
IL 1beta (pg/mL), mediana (P25-P75)	2,5 (2,4-2,6)
IL 6 (pg/mL), mediana (P25-P75)	31,1 (16,6-61,6)
IL 8 (pg/mL), mediana (P25-P75)	14 (7,8-30,6)
IL 10 (pg/mL), mediana (P25-P75)	2,5 (2,4-5,0)
TNF-alfa (pg/mL), mediana (P25-P75)	6,7 (4,4-9,2)
CA-125 (U/mL), mediana (P25-P75)	16,4 (10,3-30,8)
Factores de riesgo para ETV	
ETV no provocada, n (%)	90 (44,8%)
Cáncer, n (%)	36 (17,9%)
Pulmón, n (%)	5 (13,9%)
Colorrectal, n (%)	4 (11,1%)
Hematológico, n (%)	4 (11,1%)
Mama, n (%)	3 (8,3%)
Ovario, n (%)	3 (8,3%)
Cerebral, n (%)	3 (8,3%)
Renal	3 (8,3%)
Inmovilización >3 días, n (%)	57 (28,4%)
Cirugía reciente, n (%)	24 (11,9%)
Viaje prolongado >6h, n (%)	6 (3,0%)
Número de factores de riesgo asociados, n (%)	
0	90 (44,8%)
1	66 (32,8%)
2	45 (22,4%)
Forma de presentación de la EP	
Embolia pulmonar, n (%)	137 (68,2%)
EP asociada a TVP, n (%)	64 (31,8%)
EP central, n (%)	86 (42,8%)
Hipoquinesia VD por ecocardiograma	78/179 (43,6%)
Frecuencia cardíaca (lpm), mediana (P25-P75)	95 (79,5-110)
Frecuencia cardíaca >110 lpm, n (%)	50 (25%)
PAS (mmHg), mediana (P25-P75)	128 (112-142)
PAS <90 mmHg, n (%)	12 (5,9%)
TAPSE (mm), mediana (P25-P75)	13/120 (10,8%)
TAPSE <16mm, n (%)	13/120 (10,8%)
Escala PESIs:	
Riesgo bajo, n (%)	68 (33,8%)
Alto riesgo, n (%)	133 (66,2%)
Escala ESC 2019:	
Riesgo bajo, n (%)	45 (22,4%)
Riesgo intermedio-bajo, n (%)	77 (38,3%)
Riesgo intermedio-alto, n (%)	68 (33,8%)
Riesgo alto, n (%)	11 (5,5%)
Eventos en los primeros 30 días	
Muerte a 30 días, n (%)	20 (9,9%)

Causa de la muerte:	
Infección, n (%)	6 (30%)
Embolia pulmonar, n (%)	4 (20%)
Insuficiencia respiratoria, n (%)	4 (20%)
Cáncer, n (%)	3 (15%)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	2 (10%)
Fallo multiorgánico, n (%)	1 (5%)
Hemorragia a 30 días, n (%)	23 (11,4%)
Localización de la hemorragia:	
Hematomas superficiales, n (%)	10 (43,5%)
Gastrointestinal, n (%)	5 (21,7%)
Hemoptisis, n (%)	2 (8,7%)
Muscular, n (%)	2 (8,7%)
Genitourinario, n (%)	2 (8,7%)
Cerebral, n (%)	1 (4,3%)
Otras, n (%)	1 (4,3%)
Hemorragia grave, n (%)	10 (43,5%)
Recurrencia, n (%)	0 (0%)
ESC: <i>European Society of Cardiology</i> ; EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IL: interleuquina; PAS: presión arterial sistólica; PESIs: <i>simplified Pulmonary Embolism Severity Index</i> ; Selectina Ps: selectina P soluble; TAPSE: <i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i> ; VD: ventrículo derecho. *Para la variable troponina sólo se recoge si su valor es normal o alterado.	

A continuación, se expondrán los análisis estadísticos de los distintos subgrupos (selectina Ps, citoquinas y CA-125):

- a. Subgrupo de pacientes con medición de selectina Ps;
- b. Subgrupo de pacientes con medición de citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa);
- c. Subgrupo de pacientes con medición de CA-125.
- d. Subgrupo de pacientes con medición de todos los biomarcadores.

Subgrupo con medición de la selectina P soluble: análisis descriptivo e inferencial

La selectina P soluble se pudo determinar en 196 pacientes, es decir en el 97,5% del total de la muestra. La distribución de la selectina Ps presentó una distribución normal asimétrica a la izquierda (**figura 4**).

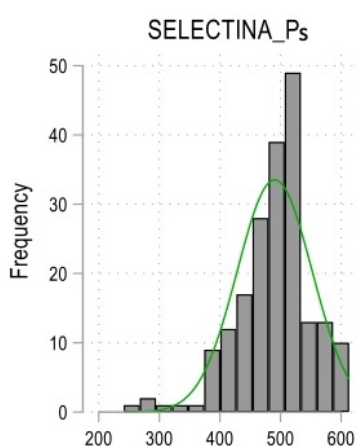


Figura 4. Distribución de la selectina P soluble.
Selectina_Ps denota selectina P soluble.

La **tabla suplementaria 1** resume las características basales para el subgrupo con medición de la selectina P soluble, donde la edad media fue de 69,1 años (± 17) de los cuales el 52,6% (103 pacientes) fueron varones. El 41,8% (82 pacientes) presentaron EP central y el 39,3% (77 pacientes) asociaron hipoquinesia del VD. El 18,4% (36 pacientes) presentaban cáncer activo; mientras que el 45,4% (89 pacientes) no asociaron ningún factor provocador. El 33,7% (66 pacientes) fueron de riesgo bajo, y el 66,3% (130 pacientes) fueron de riesgo alto según la clasificación de la escala PESIs. Por otro lado, la escala de la ESC de 2019 estratificó a los pacientes de la siguiente forma: el 4,6% (9 pacientes) tenían EP de riesgo alto, el 34,7% (68 pacientes) tenían EP de riesgo intermedio-alto, el 38,3% (75 pacientes) tenían EP de riesgo intermedio-bajo y el 22,4% (44 pacientes) fue clasificado como EP de riesgo bajo. Durante los primeros 30 días se

registraron un 9,7% (19 pacientes) de mortalidad y un 5,1% (10 pacientes) de hemorragias graves.

No se observaron diferencias significativas en los niveles de selectina Ps entre los supervivientes y aquellos que fallecieron (495,2 [460,1-525,2] vs 486,7 [464,0-519,8] ng/mL; $p = 0,91$). Del mismo modo, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de selectina Ps cuando se compararon con otros marcadores pronósticos de EP ampliamente validados, como la presencia *versus* ausencia de hipoquinesia de VD (498,4 [459,8-525,6] vs 486,6 [454,4-522,0] ng/mL; $p = 0,72$), TAPSE mayor (o igual) *versus* menor a 16 mm (493,2 [454,4-525,5] vs 514,8 [482,9-552,9] ng/mL; $p = 0,16$), niveles de NT-proBNP mayor *versus* menor a 600 ng/L (495,1 [463,2-526,8] vs 494,3 [454,4-523,1] ng/mL; $p = 0,52$), la presencia *versus* ausencia de cáncer (503,2 [466,2-525,3] vs 492,3 [457,4-524,3] ng/mL; $p = 0,61$). Tampoco se encontraron diferencias en el grupo de pacientes de riesgo alto según la ESC de 2019 (505,2 [480,6-553,0] vs 493,9 [459,9-524,9] ng/mL; $p = 0,55$).

Por otro lado, la curva ROC para la predicción de mortalidad precoz presentó un área bajo la curva de 0,49 (IC 95% 0,36-0,63), mientras que para la predicción de hemorragia grave precoz fue de 0,46 (IC 95% 0,24-0,68) (**figura 5**). No fue posible determinar un punto de corte óptimo mediante el análisis de Youden, por lo que no se determinó las medidas de sensibilidad (S) y especificidad (E) para la selectina Ps.

Se compararon los niveles de selectina Ps de los 196 pacientes con EP aguda sintomática frente a 50 pacientes sin diagnóstico de ETV y sin tratamiento anticoagulante (grupo control) que presentaban patología médica leve (infecciones leves 56%, traumatismo sin fractura 15%, dolor torácico atípico 10%, otros 19%), no encontrándose diferencias estadísticas en la comparación de las medianas (y RIC): 494,6 (460,7-525,1) vs 489,3 (391,3-538,9), $p > 0,05$) (**figura 6**).

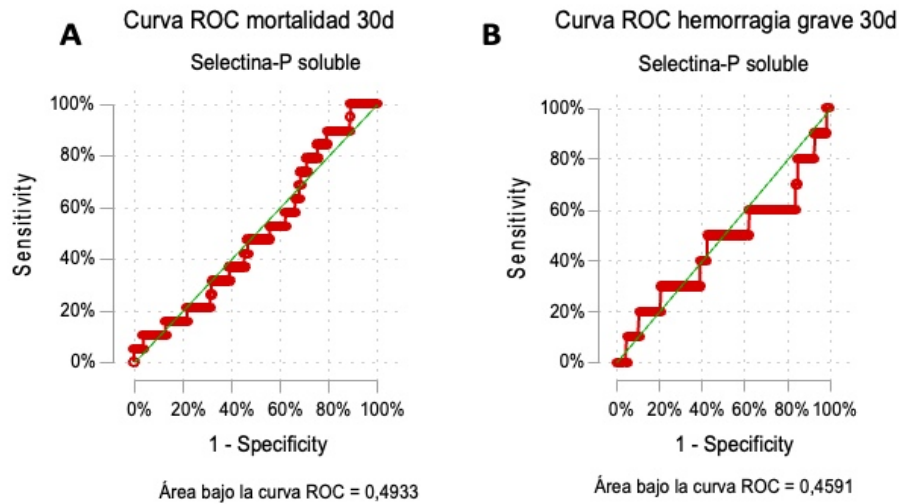


Figura 5. Curvas ROC de los niveles de selectina P soluble para la predicción de mortalidad (panel A) y hemorragia grave (panel B) a 30 días, en el subgrupo de la selectina P soluble.

ROC: Receiver Operating Characteristic.

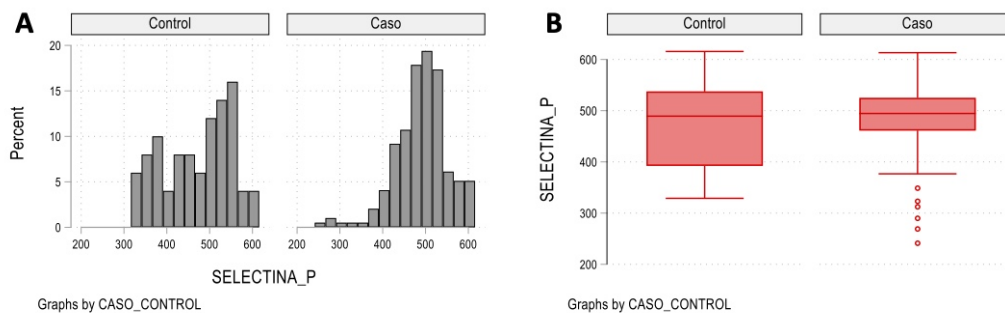


Figura 6. Comparación entre grupos de casos de embolia pulmonar aguda y controles para los niveles de selectina P soluble. Se muestra su distribución en histograma (panel A) y diagrama de cajas (panel B).

Selectina_P denota selectina-P soluble.

Subgrupo con medición de citoquinas: análisis descriptivo e inferencial

Las citoquinas se pudieron analizar en 191 pacientes, es decir, en el 95% del total de 201 pacientes de la muestra total. La **figura 7** muestra la distribución no normal de las diferentes citoquinas analizadas.

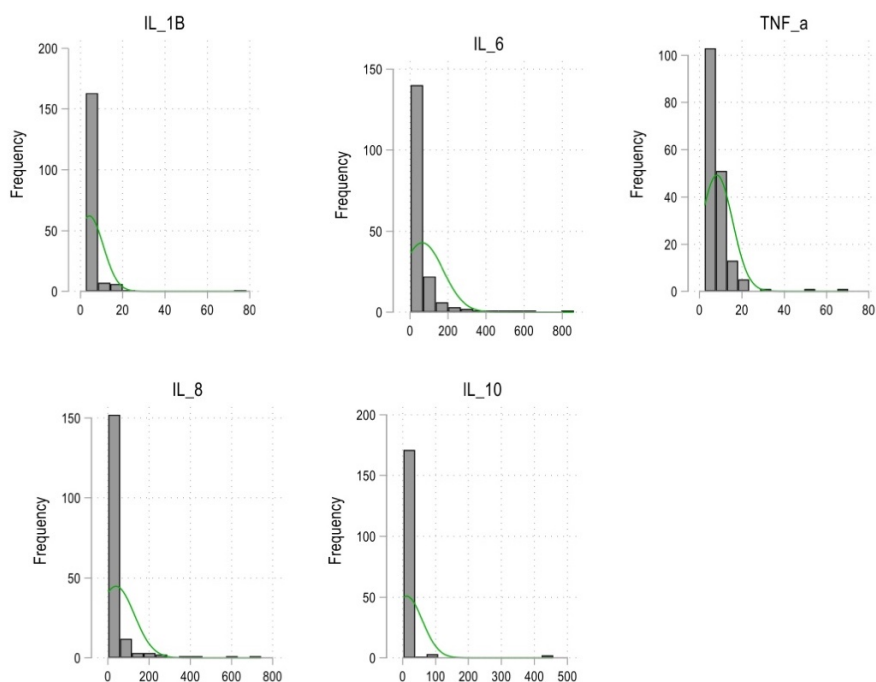


Figura 7. Distribución de los valores de las diferentes citoquinas estudiadas.

“Frequency” hace referencia a la distribución de frecuencia de los valores.

IL: interleuquina. TNF-a: factor de necrosis tumoral alfa.

La **tabla suplementaria 2** resume las características demográficas, analíticas y eventos en el subgrupo con medición de citoquinas. La edad media fue de 68,6 años (± 17) con un ligero predominio de varones 52,9% (99 pacientes). La mediana y RIC hallados de las diferentes citoquinas fueron: IL-1beta fue de 2,5 (2,4-2,6) pg/mL, IL-6 fue de 31,1 (16,6-61,6) pg/mL, IL-8 fue de 14,0 (7,8-30,6) pg/mL, IL-10 fue de 2,5 (2,4-5,0) pg/mL, y TNF-alfa fue de 6,7 (4,4-9,2) pg/mL. El 42,4% (81 pacientes) asociaron presencia de EP central, y hasta el 31,2% (71 pacientes) asociaron hipoquinesia del VD. El 42,9% (82 pacientes) fueron no provocadas, mientras que el 18,3% (35 pacientes) estuvieron

asociadas a la presencia de cáncer. El 4,7% (9 pacientes) se clasificó como EP de riesgo alto, el 34,0% (65 pacientes) como EP de riesgo intermedio-alto, el 37,7% (72 pacientes) como EP de riesgo intermedio-bajo, y el 23,6% (45 paciente) como EP de riesgo bajo según la escala de la ESC de 2019. La escala PESIs clasificó al 35,1% (65 pacientes) como bajo riesgo y al 64,9% (124 pacientes) como alto riesgo.

Se observaron diferencias en la mediana de los niveles de las citoquinas entre los supervivientes y aquellos que fallecieron: IL-1beta (2,5 pg/mL [2,4-2,6] vs 2,5 pg/mL [2,4-8,8]; $p < 0,01$), IL-6 (28,3 pg/mL [15,6-55,1] vs 55,9 pg/mL [27,9-82,6]; $p = 0,02$), IL-8 (13,4 pg/mL [7,5-21,5] vs 52,5 pg/mL [16,8-262,0]; $p < 0,01$), IL-10 (2,5 pg/mL [2,4-2,6] vs 5,6 pg/mL [2,5-17,9]; $p < 0,01$), y TNF-alfa (6,4 pg/mL [4,2-8,8] vs 10,8 pg/mL [7,2-17,4]; $p < 0,01$).

La comparación de medianas de los niveles de las citoquinas entre los pacientes que no presentaron hemorragia grave respecto a aquellos que sí tuvieron hemorragia grave fue: IL-1beta (2,5 pg/mL [2,4-2,6] vs 2,5 pg/mL [2,4-9,7]; $p = 0,09$), IL-6 (29,7 pg/mL [15,7-58,8] vs 45,8 pg/mL [24,3-80,1]; $p = 0,37$), IL-8 (13,6 pg/mL [7,6-24,9] vs 55,5 pg/mL [26,9-101,5]; $p < 0,01$), IL-10 (2,5 pg/mL [2,4-5,0] vs 2,5 pg/mL [2,4-2,6]; $p = 0,46$), y TNF-alfa (6,5 pg/mL [4,4-9,2] vs 8,9 pg/mL [8,5-15,2]; $p = 0,02$).

La **tabla 9** muestra los valores de S, E, VPN y VPP, así como el AUC de la curva ROC obtenido para cada una de las citoquinas, tanto para mortalidad como para hemorragia grave. Los puntos de corte óptimos para mortalidad precoz fueron de $>5,2$ pg/mL para la IL-1beta, de $>50,0$ pg/mL para la IL-6, de $>40,0$ pg/mL para la IL-8, de $>10,0$ pg/mL para la IL-10, y de $>8,5$ pg/mL para el TNF-alfa (**figura 8**). Para la predicción de hemorragia grave precoz, los puntos de corte óptimos fueron de $>5,2$ pg/mL para la IL-1beta, de $>40,0$ pg/mL para la IL-8, y de $>8,5$ pg/mL para el TNF-alfa. No se

pudo determinar un punto de corte óptimo para la IL-6 y la IL-10 en tanto que mostraron un área bajo la curva ROC <0,60 (figura 9).

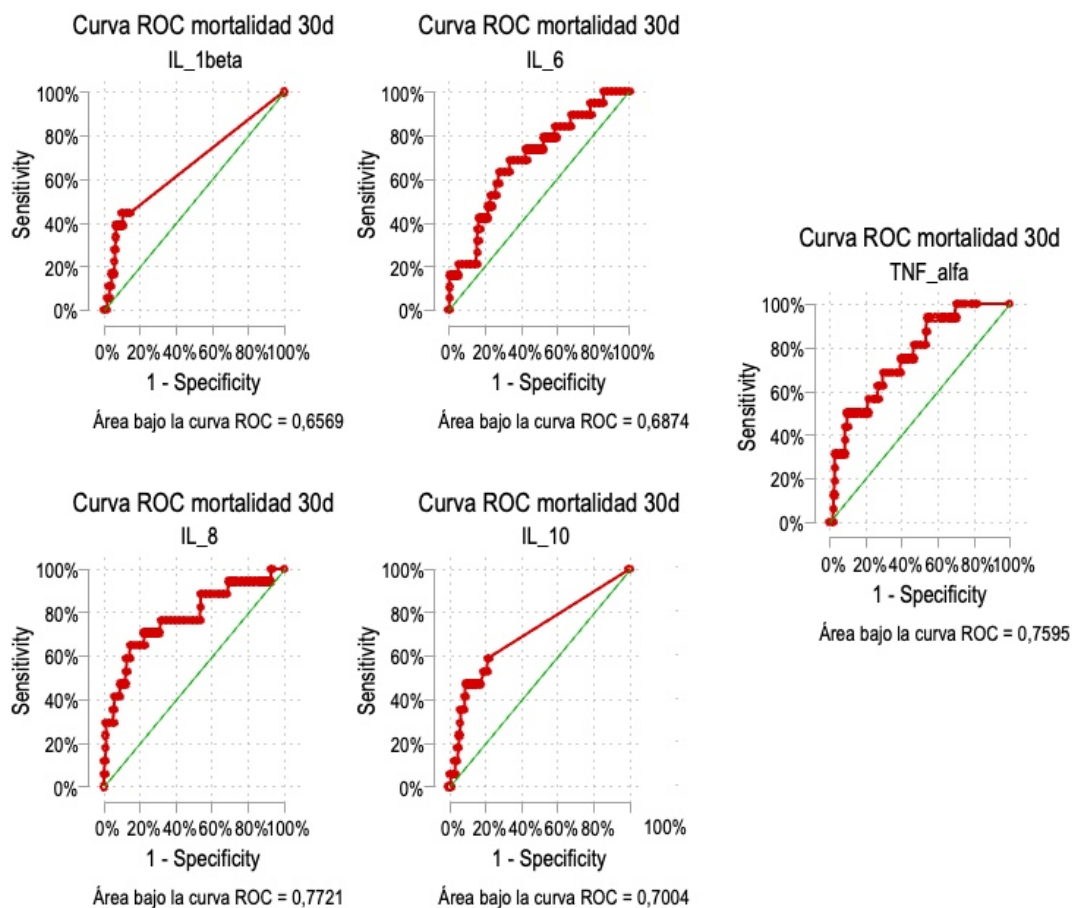


Figura 8. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 30 días para las diferentes citoquinas estudiadas en este subgrupo.

IL: interleuquina; ROC: Receiver Operating Characteristic; TNF: factor de necrosis tumoral.

Tabla 9. Análisis predictivo para mortalidad y hemorragia grave a 30 días para el subgrupo con medición de citoquinas.

Predicción de mortalidad a 30 días						
puntos de corte de IL	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Youden (%)	<i>p</i>
IL-1beta >5,2 pg/mL	44,4 (21,5-69,2)	89,1 (83,3-93,4)	30,8 (14,3-51,8)	93,6 (88,6-96,9)	33,5	<0,01
IL-6 >50 pg/mL	63,2 (38,4-83,7)	69,7 (62,1-76,6)	19,4 (10,4-31,4)	94,3 (88,5-97,7)	32,9	<0,01
IL-8 >40 pg/mL	64,7 (38,3-85,8)	84,8 (78,3-89,9)	30,6 (16,3-48,1)	95,9 (91,2-98,5)	49,5	<0,01

IL-10 >10 pg/mL	47,1 (23,0-72,2)	89,1 (83,3-93,4)	30,8 (14,3-51,8)	94,2 (89,3-97,3)	36,1	<0,01
TNF-alfa >8,5 pg/mL	68,8 (41,3-89,0)	69,1 (61,4-76,1)	18,0 (9,4-30,0)	95,7 (90,3-98,6)	37,9	<0,01

Predicción de hemorragia grave a 30 días

Variable	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Youden (%)	<i>p</i>
IL-1beta >5,2 pg/mL	37,5 (8,5-75,5)	86,9 (80,9-91,5)	11,5 (2,4-30,2)	96,8 (92,7-99,0)	24,4	0,09
IL-8 >40 pg/mL	75,0 (34,9-96,8)	82,7 (76,2-88,0)	16,7 (6,4-32,8)	98,6 (95,1-99,8)	57,7	<0,01
TNF-alfa >8,5 pg/mL	85,7 (42,1-99,6)	67,8 (60,3-74,8)	9,8 (3,7-20,2)	99,1 (95,3-100)	53,6	<0,01

E: especificidad; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL: interleuquina; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

*Youden hace referencia al análisis estadístico del índice de Youden.

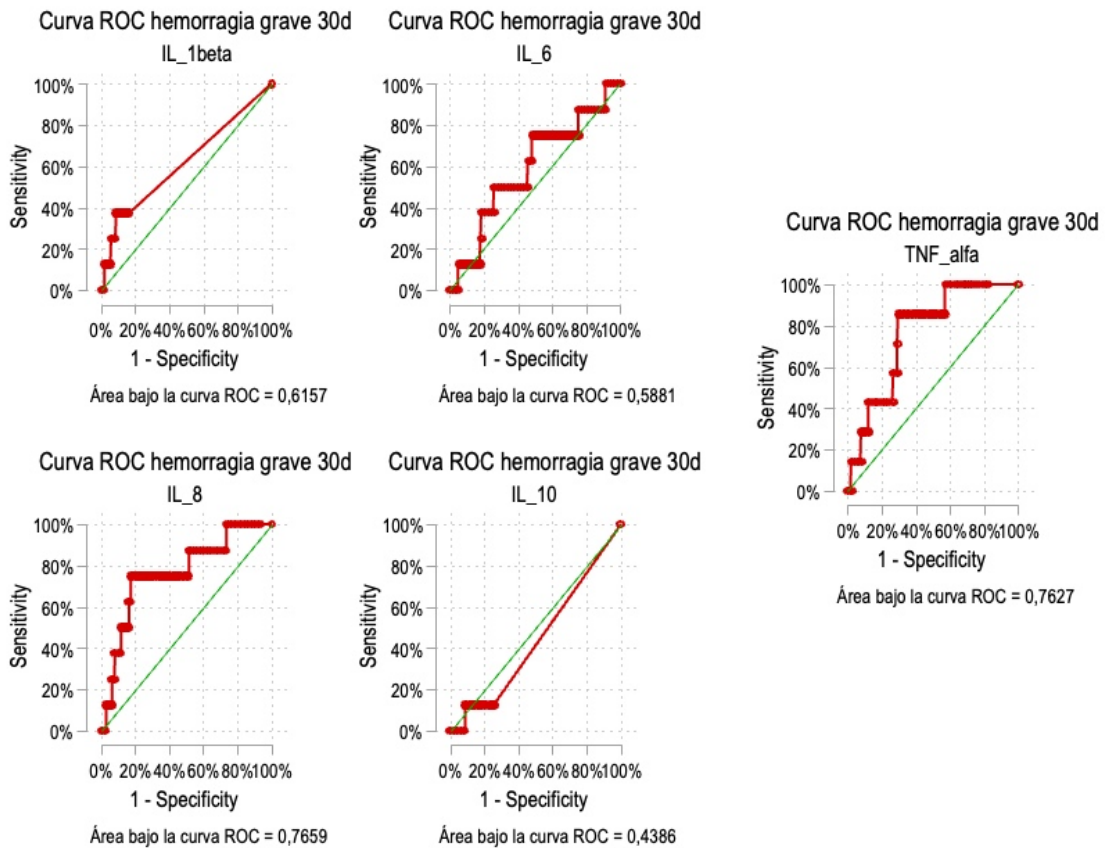


Figura 9. Curvas ROC para la predicción de hemorragia grave a los 30 días para las diferentes citoquinas estudiadas en este subgrupo.

IL: interleuquina; ROC: Receiver Operating Characteristic; TNF: factor de necrosis tumoral.

La **tabla 10** muestra los análisis bivariante y multivariante para mortalidad a 30 días en el subgrupo de pacientes con medición de citoquinas. Dada la potencial correlación entre las diferentes citoquinas, y como se muestra en la sección “**evaluación conjunta de la selectina Ps, citoquinas y CA-125**” (ver más adelante **figura 11**), se decidió analizar, además de la correlación, la asociación independiente potencial de las citoquinas mediante un modelo multivariante donde se incluyeron únicamente las citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y el TNF-alfa). Se observó que sólo los niveles de IL-10 mayores a 10,0 pg/mL mostraron una asociación independiente para mortalidad precoz.

Tabla 10. Análisis bivariante y multivariante para mortalidad a 30 días en el subgrupo de pacientes con medición de citoquinas.

Variables (pg/mL)	OR cruda	IC 95%	p	OR ajustada	IC 95%	p
	Bivariante			Multivariante		
IL-1b >5,2	6,53	2,28 - 18,74	<0,01	1,97	0,68 – 5,68	0,21
IL-6 >50	4,06	1,50 - 10,95	<0,01	1,06	0,33 – 3,47	0,92
IL-8 >40	10,19	3,44 - 30,17	<0,01	4,16	0,99 – 17,44	0,05
IL-10 >10	8,28	2,79 - 24,52	<0,01	3,83	1,17 – 12,61	0,03
TNFa >8,5	4,20	1,44 – 12,27	<0,01	1,99	0,53 – 7,43	0,31

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL: interleuquina; OR: *odds ratio*; TNFa: factor de necrosis tumoral alfa.

Tabla 11. Análisis bivariante y multivariante para hemorragia grave a 30 días en el subgrupo de pacientes con medición de citoquinas.

Variables (pg/mL)	OR cruda	IC 95%	p	OR ajustada	IC 95%	p
	Bivariante			Multivariante		
IL-1b >5,2	3,97	0,88 – 17,79	0,07	0,98	0,15 – 2,17	0,93
IL-8 >40	14,30	2,74 – 74,65	<0,01	9,40	1,38 – 63,69	0,02
TNFa >8,5	5,88	1,10 – 31,47	0,04	1,10	0,17 – 7,27	0,92

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL: interleuquina; OR: *odds ratio*; TNFa: factor de necrosis tumoral alfa.

La **tabla 11** muestra el análisis bivalente y multivalente para hemorragia grave a 30 días en el subgrupo de pacientes con medición de citoquinas. De forma interesante, en el análisis multivalente se observó que sólo los valores de IL-8 >40 pg/mL presentaban una asociación independiente para la predicción de hemorragia grave (OR ajustada 9,40; IC 95% 1,38-63,69).

El análisis de regresión de Cox para mortalidad precoz mostró los siguientes resultados: IL-1beta >5,2 pg/mL (HR 5,99; IC 95% 2,35-15,24), IL-6 >50 pg/mL (HR 3,84; IC 95% 1,53-9,65), IL-8 >40 pg/mL (HR 8,91; IC 95% 3,35-23,69), IL-10 >10 pg/mL (HR 7,48; IC 95% 2,89-19,38), y para TNF-alfa >8,5 pg/mL (HR 3,91; IC 95% 1,43-10,69) (**figura 10**).

En el análisis de regresión de Cox para hemorragia grave precoz se observó: IL-1beta >5,2 pg/mL (HR 3,76; IC 95% 0,91-15,51), IL-6 >50 pg/mL (HR 2,03; IC 95% 0,51-8,04), IL-8 >40 pg/mL (HR 12,60; IC 95% 2,51-63,21), IL-10 >10 pg/mL (HR 0,93; IC 95% 0,12-7,42), y para TNF-alfa >8,5 pg/mL (HR 5,61; IC 95% 1,10-28,76) (**figura 11**).

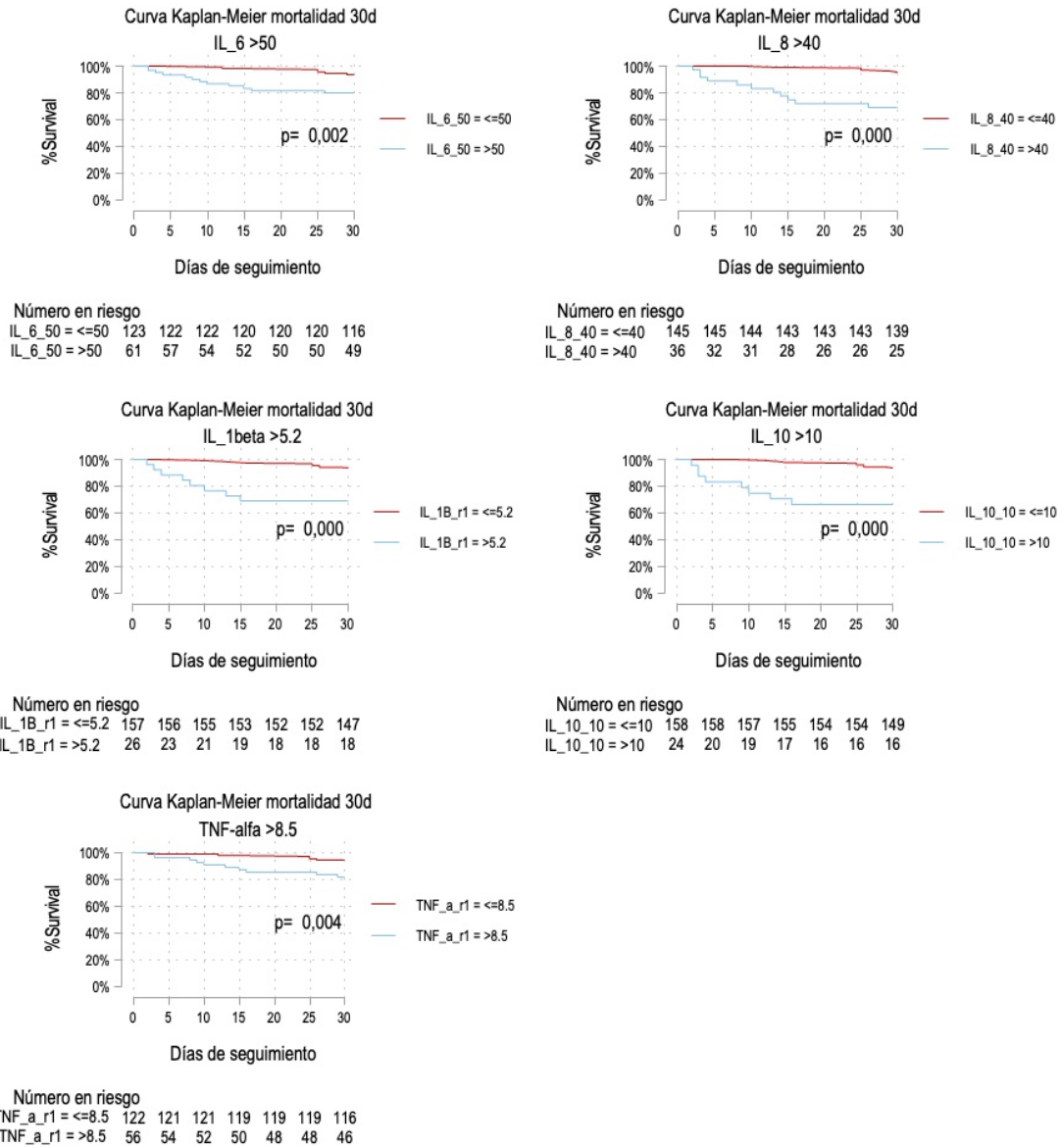


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad a 30 días para los puntos de corte de las diferentes citoquinas.

IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral.

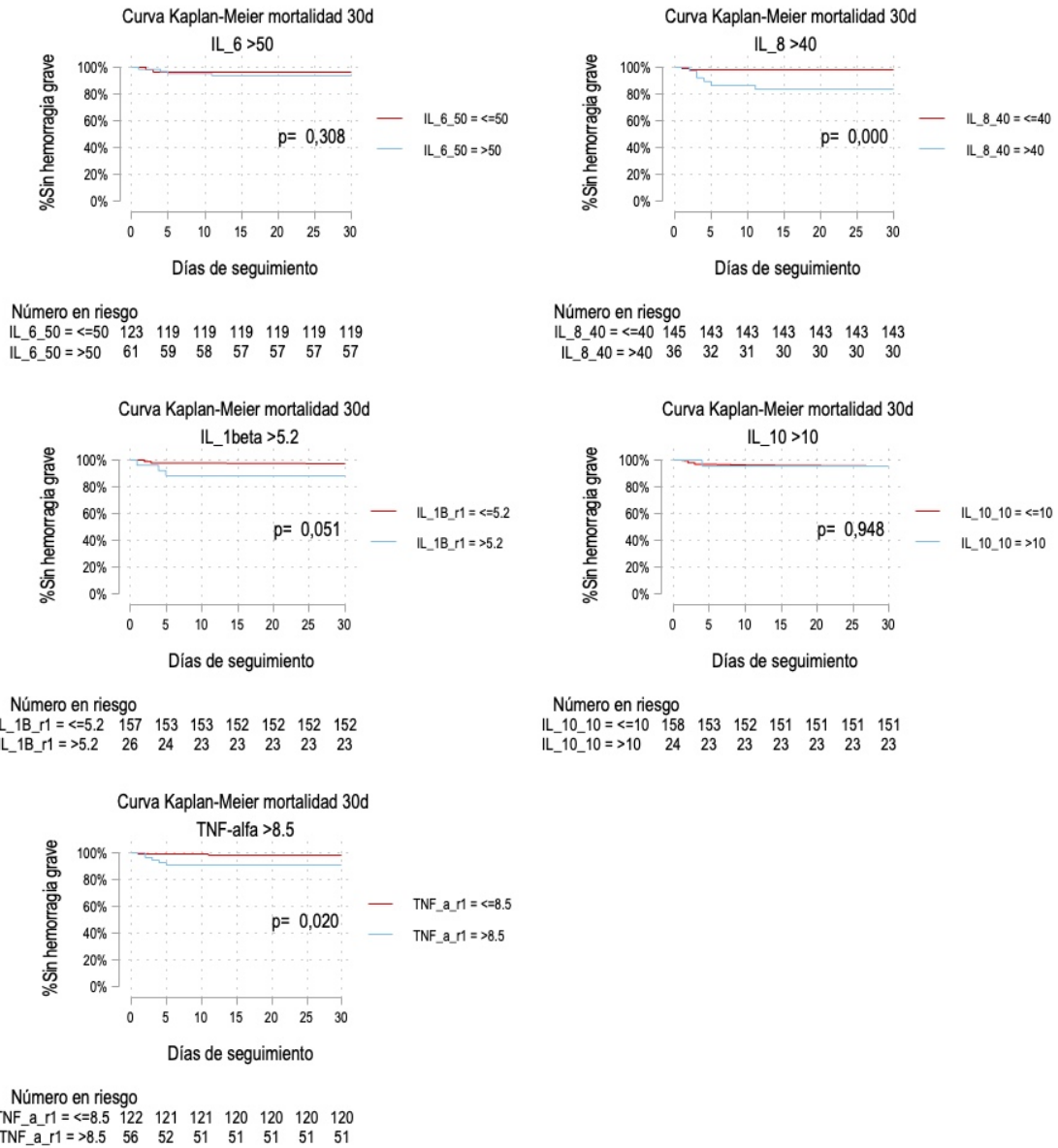


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para hemorragia grave a 30 días para los puntos de corte de las diferentes citoquinas.

IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral.

Subgrupo con medición del antígeno carbohidratado 125: análisis descriptivo e inferencial

Los niveles de CA-125 fueron medidos en 164 pacientes (81,6%) de los 201 pacientes de la muestra total. La **figura 12** muestra la distribución no normal de los valores de CA-125.

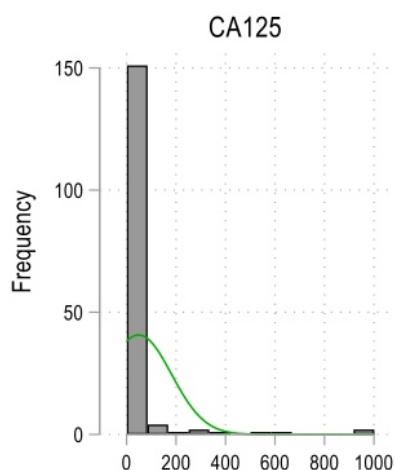


Figura 12. Distribución de los valores de CA-125

CA125: antígeno carbohidratado 125.

La **tabla suplementaria 3** muestra las características demográficas, analíticas y del evento en este subgrupo. La edad media fue de 69,8 años (± 17), con predominio de varones (56,1%, 92 pacientes). El 4,9% (8 pacientes) se clasificaron como EP de riesgo alto según la ESC de 2019, el 32,9% (54 pacientes) como EP de riesgo intermedio-alto, el 39% (64 pacientes) como EP de riesgo intermedio-bajo, y el 23,3% (38 pacientes) como EP de riesgo bajo. Según la escala PESIs, el 35,9% (59 pacientes) fueron de bajo riesgo y el 64,1% (105 pacientes) de alto riesgo. El 42,1% (69 pacientes) presentaron EP central y el 35,9% (59 pacientes) presentaron hipoquinesia del VD. El 46,9% (77 pacientes) se clasificó como episodio no provocado, mientras que el 20,1% (33 pacientes) se asociaron a cáncer. El 10,4% (17 pacientes) falleció y el 5,5% (9 pacientes) sufrió una hemorragia grave.

La **tabla 12** muestra el análisis de la curva ROC y los valores de S, E, VPN y VPP para la predicción de mortalidad y hemorragia grave precoces según los puntos de corte. El punto de corte óptimo para mortalidad fue de 20 U/mL, con un AUC de 0.69 (IC 95% 0.53-0.85; $p < 0,01$) con un VPN del 96,0%, un VPP 20,3%, una S del 76,5% y una E del 65,3%. En contra, para la predicción de hemorragia grave, la curva ROC mostró un AUC de 0,55 (IC 95% 0,33-0,78; $p = 0,5$) por lo que no se pudo determinar un punto de corte (**figura 13**).

Tabla 12. Análisis predictivo para mortalidad a 30 días para CA-125.

Predicción de mortalidad a 30 días						
Variable (U/mL)	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Youden (%)	<i>p</i>
CA-125 >16,5	76,5 (50,1-93,2)	53,1 (44,7-61,3)	15,9 (8,7-25,6)	95,1 (88,0-98,7)	29,5	0,04
CA-125 >20	76,5 (50,1-93,2)	65,3 (57,0-73,0)	20,3 (11,3-32,2)	96,0 (90,1-98,9)	41,8	<0,01
CA-125 >31	52,9 (27,8-77,0)	78,2 (70,7-84,6)	22,0 (10,6-37,6)	93,5 (87,6-97,2)	31,2	0,01

E: especificidad; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL: interleuquina; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.
*Youden hace referencia al análisis estadístico del índice de Youden.

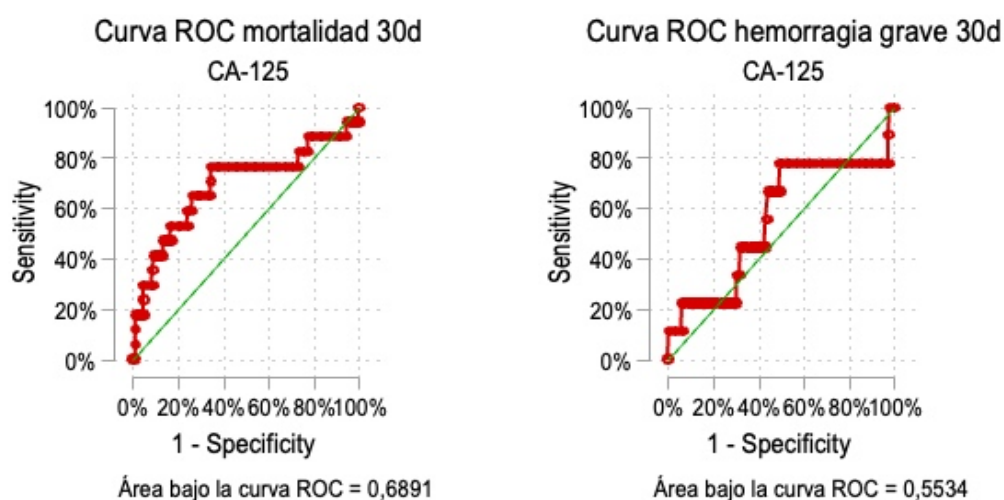


Figura 13. Curvas ROC para la predicción de mortalidad (panel A) y hemorragia grave (panel B) a los 30 días para el subgrupo de CA-125.

CA-125: antígeno carbohidratado 125; ROC: Receiver Operating Characteristic.

La **tabla 13** muestra los análisis bivariante y multivariante para mortalidad a 30 días para el subgrupo de CA-125. En el análisis bivariante, los valores de CA-125 mayores a 20 U/mL se asociaron con la mortalidad precoz (OR cruda de 6,1; IC 95% 1,89-19,8); pero no con la hemorragia grave precoz (OR cruda de 1.27; IC 95% 0.33-4.93). Igualmente, en el análisis multivariante se observó que niveles de CA-125 >20 U/mL se asociaban de forma independiente con la mortalidad (OR ajustada 4.95; IC 95% 1.61-15.2), ajustado por edad, presencia de cáncer, valores de NT-proBNP >600 ng/mL, y la presencia de riesgo alto en la escala PESIs.

Tabla 13. Análisis bivariante y multivariante para mortalidad a 30 días para el subgrupo de CA-125.

Variables	OR cruda	IC 95%	<i>p</i>	OR ajustada	IC 95%	<i>p</i>
	Bivariante			Multivariante*		
CA-125 >20 U/mL	6,12	1,89 – 19,8	<0,01	4,95	1,61 – 15,2	<0,01
Edad	1,07	1,03 – 1,10	<0,01	1,05	1,01 – 1,08	0,02
Cáncer	2,82	1,04 – 7,70	0,04	1,53	0,51 – 4,59	0,45
NT-proBNP >600 ng/L	3,58	1,11 – 11,43	0,03	1,87	0,43 – 8,18	0,40
PESIs (alto riesgo)	11,20	1,45 – 85,75	<0,01	4,15	0,45 – 37,90	0,21
PAS <90 mmHg	2,01	0,41 – 9,98	0,39	NS	NS	NS
Hipoquinesia VD	0,64	0,21 – 1,99	0,44	NS	NS	NS
Dímero D ng/mL	1,30	0,28 – 6,00	0,74	NS	NS	NS
PCR >50 mg/L	2,11	0,83 – 5,36	0,12	NS	NS	NS

*En el análisis multivariante se han incluido aquellas variables con significación estadística en el análisis bivariante.

CA-125: antígeno carbohidratado; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NS: no significativo; OR: *odds ratio*.

Finalmente, el análisis de regresión de Cox para mortalidad a 30 días para el punto de corte de CA-125 de 20 U/mL mostró una HR de 5,47 (IC 95% 1,78-16,8; $p < 0,01$), mientras que para la predicción de hemorragia grave a 30 días mostró una HR de 1,26 (IC 95% 0,34-4,68; $p = 0,73$). La **figura 14** muestra la curva de Kaplan-Meier para ambos eventos.

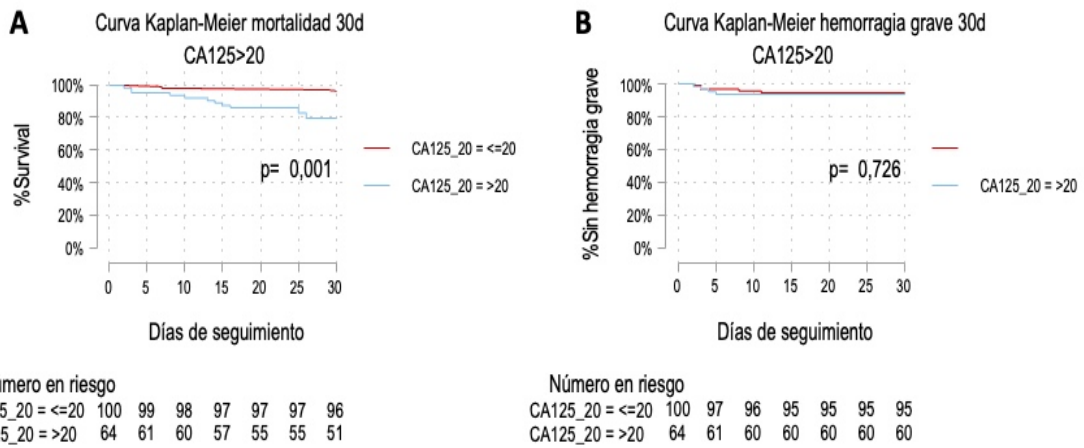


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad (panel A) y hemorragia grave (panel B) a 30 días para CA-125.

CA-125: antígeno carbohidratado 125.

Evaluación conjunta de selectina Ps, citoquinas y CA-125

La determinación conjunta de la selectina Ps, las citoquinas y el CA-125 se pudo determinar únicamente en 140 pacientes (69,7%) del total de 201 pacientes incluidos en este estudio. Mediante el análisis de correlación de Spearman se evaluó la posible correlación de la selectina Ps, las citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa) y el CA-125, y otros biomarcadores ampliamente conocidos y estudiados en la ETV, como son los niveles de PCR, dímero D, NT-proBNP, entre otros (**figura 15**). Entre los resultados observados, destaca que para la PCR presentó una correlación positiva moderada con los niveles de IL-6 ($\rho = 0,45$; $p < 0,01$) y una correlación positiva débil con la IL-8 ($\rho = 0,22$; $p < 0,01$); para los niveles de dímero D no se observó correlación significativa con la selectina Ps, las citoquinas y el CA-125; y para los niveles de NT-proBNP se observó una correlación positiva moderada con el TNF-alfa ($\rho = 0,34$; $p < 0,01$) y una correlación débil con la IL-1beta ($\rho = 0,24$; $p < 0,01$) y para la IL-8 ($\rho = 0,21$; $p = 0,01$).

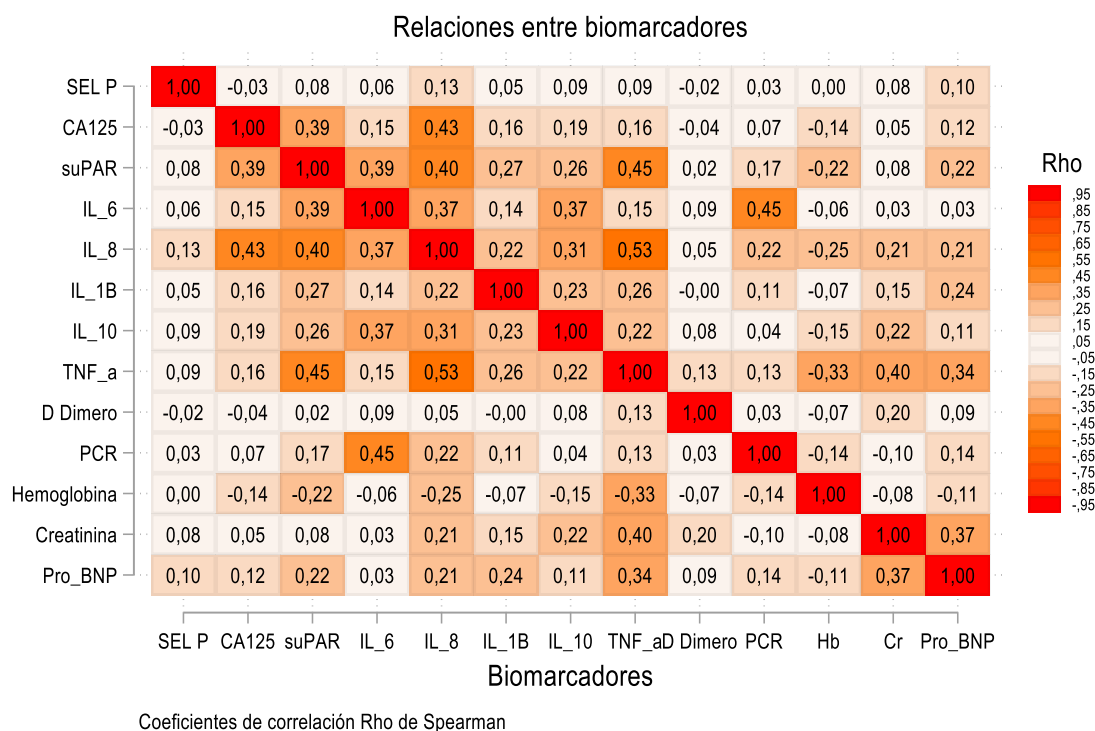


Figura 15. Heatmap que representa la índice rho de correlación de Spearman entre los diferentes biomarcadores.

CA-125: antígeno carbohidratado 125; IL: interleuquina; PCR: proteína C reactiva; Pro-BNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; Sel-P: selectina P soluble; suPAR: *soluble urokinase type plasminogen activator receptor*; TNF-a: tumor de necrosis tumoral alfa.

La **tabla 14** muestra la comparación de las diferentes curvas ROC para la predicción de mortalidad y hemorragia grave a 30 días de la selectina Ps, las citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa) y el CA-125, tomando como referencia la curva de la selectina Ps, mostrándose los valores de p sin ajuste por comparaciones múltiples, y el valor de p tras el ajuste mediante el test de Bonferroni. En relación a la predicción de mortalidad precoz, curiosamente, solo la curva ROC de la IL-8 y el TNF-alfa permanecieron con resultados estadísticamente significativos tras el ajuste. Por otro lado, en relación a la predicción de hemorragia grave precoz, solo la IL-8 presentó resultados significativos.

Tabla 14. Comparación de las curvas ROC de la selectina P soluble, las citoquinas y el CA-125.

Variable	Estadístico-c*	p (sin ajustar)	p (Bonferroni)
Mortalidad a 30 días			
Selectina P soluble	0,46	-	-
Interleuquina 1beta	0,63	0,13	0,77
Interleuquina 6	0,65	0,05	0,32
Interleuquina 8	0,76	<0,01	0,02
Interleuquina 10	0,67	0,03	0,20
TNF alfa	0,73	<0,01	<0,01
CA-125	0,74	0,02	0,14
Hemorragia grave a 30 días			
Selectina P soluble	0,48	-	-
Interleuquina 1beta	0,59	0,50	1,00
Interleuquina 6	0,62	0,46	1,00
Interleuquina 8	0,84	<0,01	<0,01
Interleuquina 10	0,47	0,95	1,00
TNF alfa	0,80	0,02	0,13
CA-125	0,69	0,12	0,75
*Solo se pudo comparar las diferentes áreas de las curvas ROC en 140 paciente; por tanto, el área bajo la curva ROC podría variar respecto a resultados previos. CA-125: antígeno carbohidratado; TNF: factor de necrosis tumoral.			

La **tabla 15** muestra el análisis y multivariante para este subgrupo, donde se observa que únicamente el CA-125 y la IL-10 presentaban asociación independiente con una OR ajustada de 8,86 (IC 95% 1,52-51,66) y de 5,59 (IC 95% 1,46-21,39), respectivamente. Finalmente, para la predicción de hemorragia grave a 30 días sólo la IL-8 mostró asociación independiente (OR ajustada 9,40; $p = 0,02$). Sólo se incluyeron en el multivariante aquellas variables con resultados estadísticamente significativo en el análisis bivariante (ver **tabla suplementaria 4**).

Tabla 15. Modelo multivariante para CA-125, IL-8, IL-10 y TNF-alfa* respecto a mortalidad y hemorragia grave a 30 días.

Puntos de corte de los biomarcadores	Mortalidad 30 días				Hemorragia grave 30 días			
	ORa	IC 95%		<i>p</i>	ORa	IC 95%		<i>p</i>
IL-8 >40 pg/mL	3,38	0,89	12,87	0,08	9,40	1,38	63,99	0,02
IL-10 >10 pg/mL	5,59	1,46	21,39	0,01	NS	NS	NS	NS
TNFa >8,5 pg/mL	2,05	0,60	7,06	0,25	1,10	0,17	7,27	0,92
CA-125 >20 U/mL	8,86	1,52	51,66	0,02	NS	NS	NS	NS

*Sólo se incluyen los biomarcadores que alcanzaron diferencias significativas en el análisis bivariante.

CA-125: antígeno carbohidratado 125; IL: interleuquina; NS. No significativo; ORa: odds ratio ajustada; TNFa: factor de necrosis tumoral alfa.

DISCUSIÓN

En esta Tesis Doctoral, se ha desarrollado un estudio clínico observacional prospectivo, de carácter traslacional, en un hospital de tercer nivel, en una población concreta con importante carga de morbimortalidad, como es la embolia pulmonar. Además, esta Tesis representa el primer estudio, hasta donde conocemos, que evalúa prospectivamente a la selectina Ps, las citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa) y el CA-125 como potenciales biomarcadores pronósticos para dos escenarios relevantes, por un lado, el riesgo de mortalidad y por otro lado el riesgo de hemorragia grave, ambos en los primeros 30 días tras el diagnóstico, en pacientes con EP aguda sintomática. Se han obtenido resultados interesantes que discutiremos a continuación teniendo en cuenta cada subestudio realizado para cada uno de los biomarcadores, así como, el análisis conjunto teniendo en cuenta todos los biomarcadores, para ambos eventos analizados: mortalidad y hemorragia grave.

Biomarcadores y riesgo de mortalidad

Escalas pronósticas, troponina y NT-proBNP

La evaluación pronóstica de mortalidad y/o complicaciones graves en pacientes con EP aguda es y ha sido un área de mucho interés, dada la relevancia de una adecuada estratificación de estos pacientes desde el momento del diagnóstico, y que por tanto busca ayudar a los clínicos en la toma de decisiones tanto de manejo como de tratamiento para cada paciente. Así pues, en las últimas décadas se han desarrollado diversas escalas pronósticas para la EP como son la escala BOVA, la escala PESI, la escala PESI simplificada, entre otras (90–92). Sin embargo, las escalas más ampliamente utilizadas y validadas hasta la fecha, probablemente, son la escala PESIs y la escala de la ESC 2019 (ver **figura 3** más arriba). La primera, es una simplificación para un mejor uso clínico de la escala PESI original, que fue propuesta por Aujestky *et al.* en 2005 (92). La escala PESI original consta de cinco categorías de riesgo, desde “muy bajo riesgo” hasta “muy alto riesgo”, y fue desarrollada a través de bases de datos con registros del alta hospitalaria en Estados Unidos, obteniendo una cohorte multicéntrica de más de 15 mil pacientes con EP, identificándose 11 variables clínicas, cada una con una puntuación diferente en la escala, que asociaban mal pronóstico. Sin embargo, su utilidad en la práctica diaria tiene ciertas limitaciones, por lo que en 2010 Jiménez *et al.* (66) desarrollaron una versión simplificada de la escala PESI (PESIs), que dividía a los pacientes en dos categorías principales -“bajo” y “alto” riesgo-, conservando la misma capacidad predictiva para mortalidad precoz (AUC de la escala PESI vs PESIs 0,75 [0,69-0,80] vs 0,75 [0,69-0,80]). La escala PESIs resulta especialmente útil en la estratificación de los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a los 30 días con una probabilidad del 1,0% (IC 95% 0,0-2,1%) y un VPN del 99% (IC 95% 98-100%) (**figura 16**) (71).

Variables	PESI	Grupos de riesgo	PESI simplificado	Grupos de riesgo
Edad	Edad (años)	Bajo riesgo -Clase I: ≤65 puntos -Clase II: 66-85 puntos Moderado riesgo -Clase III: 86-105 puntos Alto riesgo -Clase IV: 106-125 puntos -Clase V: >125 puntos	1 punto (>80 años)	Bajo riesgo: 0 puntos Alto riesgo: ≥1 punto
Varón	+10 puntos		-	
Cáncer	+30 puntos		1 punto	
IC	+10 puntos		1 punto	
EPOC	+10 puntos		1 punto	
FC ≥110 lpm	+20 puntos		1 punto	
PAS <100 mmHg	+30 puntos		1 punto	
FR >30 rpm	+20 puntos		-	
Temperatura <36°C	+20 puntos		-	
Confusión	+60 puntos		-	
SatO2 arterial <90%	+20 puntos	1 punto		

Figura 16. Escalas pronósticas PESI (Pulmonary Embolism Severity Index score) y su versión simplificada (simplified PESI).

BP: presión arterial. Tomado de (11) Konstantinides SV et al. Eur Respir J. 2019;9;54:1901647.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; IC: insuficiencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; SatO2: saturación de oxígeno.

Por otro lado, la escala de la ESC 2019 está basada en la escala propuesta por Konstantinides *et al.* en 2014. Ésta, además de incluir la escala PESI, añade variables analíticas de daño miocárdico (cT y NT-proBNP) y de imagen en relación a la valoración de la disfunción del VD, bien por ecocardiografía o TC. De esta forma se subdividen cuatro categorías, presentando una mayor precisión para los grupos de “riesgo bajo” (PESIs de 0 puntos, marcadores cardíacos normales, y ausencia de disfunción del VD) y el grupo de “riesgo alto” (inestabilidad hemodinámica, en ausencia de otra causa probable de hipotensión arterial); siendo más heterogénea la estratificación para el grupo de “riesgo intermedio” que a su vez se subdivide en “intermedio-bajo” e “intermedio-alto” (11).

Entre los biomarcadores más utilizados en la EP destacan la troponina cardíaca T o I (cT-T o cT-I), que es un biomarcador de daño miocárdico, y el NT-proBNP, que es un biomarcador de cambios de presiones o volumen intracardíacas (93,94). En relación a la

troponina cardíaca, un metaanálisis de 2007 realizado por Becattini *et al.* (95) incluyó 20 estudios (16 prospectivos y 4 retrospectivos) y evaluó el potencial papel pronóstico precoz de la troponina cardíaca en forma dicotómica “normal” o “alterado” (cT-T en 8 estudios, cT-I en 12 estudios, y 1 estudio ambas) en un total de 1.985 pacientes con EP aguda. Cabe destacar que solo 7 estudios examinaban únicamente pacientes con EP estable hemodinámicamente. Se observaron diferencias significativas para los niveles de cT entre los que sobrevivieron y los que fallecieron (3,7% [IC 95% 2,7-4,7] vs 19,7% [IC 95% 16,6-22,8], respectivamente) con una OR de 5,24 (IC 95% 3,28-8,38) para predecir mortalidad por todas las causas, incluido el subgrupo de pacientes hemodinámicamente estables (OR 5,90; IC 95% 2,68-12,95), así como para la mortalidad relacionada por EP (OR 9,44; IC 95% 4,14-21,49). Contrariamente, en un metaanálisis de 2009 realizado por Jiménez *et al.* (96), donde se evaluó el papel de la cT en pacientes con EP aguda estables hemodinámicamente, y que incluyó 9 estudios (1.366 pacientes), se observó una tendencia estadísticamente no significativa entre los niveles alterados de cT y mortalidad precoz (OR 4,26; IC 95% 2,13-8,50; $p = 0,13$). Por otro lado, recientemente Bikdeli *et al.* (97), en un análisis post-hoc en 834 pacientes con EP aguda compararon la capacidad predictiva de la cT-I frente a la cT-I de alta sensibilidad para el evento combinado de mortalidad por todas las causas, recurrencia de EP y/o inestabilidad hemodinámica. En el estudio, el 95,9% presentaban una PAS >100 mmHg. Se observó que mediante el uso de cT-I de alta sensibilidad se detectaban más pacientes con niveles alterados de troponinas respecto a la cT-I (31,7% vs 16,7%, respectivamente); sin embargo, el uso de cT-I de alta sensibilidad no discriminaba mejor la aparición de eventos (OR 1,12; IC 95% 0,65-1,93). Aún más, ninguno de los 125 pacientes que mostraron elevación de la cT-I de alta sensibilidad, pero que presentaban niveles normales de cT-I, desarrollaron los eventos analizados. Por tanto, los autores concluyeron que el uso de cT-I de alta sensibilidad

estaría sobrestimando el riesgo de los pacientes con EP aguda que se hallen estables hemodinámicamente, sin repercutir en la mejoría de la predicción de aparición de eventos que se esperaría observar en la categoría de riesgo asignada.

Por otro lado, en relación con el NT-proBNP, en un metaanálisis de 2008 realizado por Klok *et al.* (98) analizaron 13 estudios (6 estudios incluían NT-proBNP y 7 BNP) incluyendo un total de 1.132 pacientes con EP aguda. Los investigadores observaron que niveles elevados de NT-proBNP (o BNP) se asociaban con presencia de disfunción del VD (OR 38,6; IC 95% 16,7-89,2), y también con mortalidad precoz por cualquier causa (OR 7,56; IC 95% 3,4-17,0). En otro metaanálisis de 2011 de Coutance *et al.* (99), que incluyó 15 estudios, se analizó la capacidad de predicción de disfunción del VD mediante ecocardiografía (8 estudios), angio-TC arterias pulmonares (3 estudios, todos retrospectivos), y NT-proBNP y/o BNP (7 estudios). Se observó que niveles elevados de BNP (OR 6,94; $p < 0,01$) o NT-proBNP (OR 9,30; $p < 0,01$) se asociaron con la presencia de disfunción del VD. No obstante, los autores señalan que estos hallazgos en relación a los péptidos natriuréticos no justificarían, por sí solos, el uso de medidas terapéuticas más agresivas. Por otro lado, un punto de corte mayor por encima de 600 pg/mL para el NT-proBNP podría mejorar su especificidad en pacientes con EP (11,73,98,99).

Con todo lo expuesto anteriormente, parecen necesarios más estudios prospectivos que evalúen estos biomarcadores de forma específica para eventos duros como mortalidad, al igual que se justifica la necesidad de buscar potenciales nuevos biomarcadores con capacidad predictiva pronóstica (**figura 17**) (100–102). A continuación, discutimos los biomarcadores estudiados en esta Tesis doctoral, como son la selectina Ps, citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa) y el CA-125.

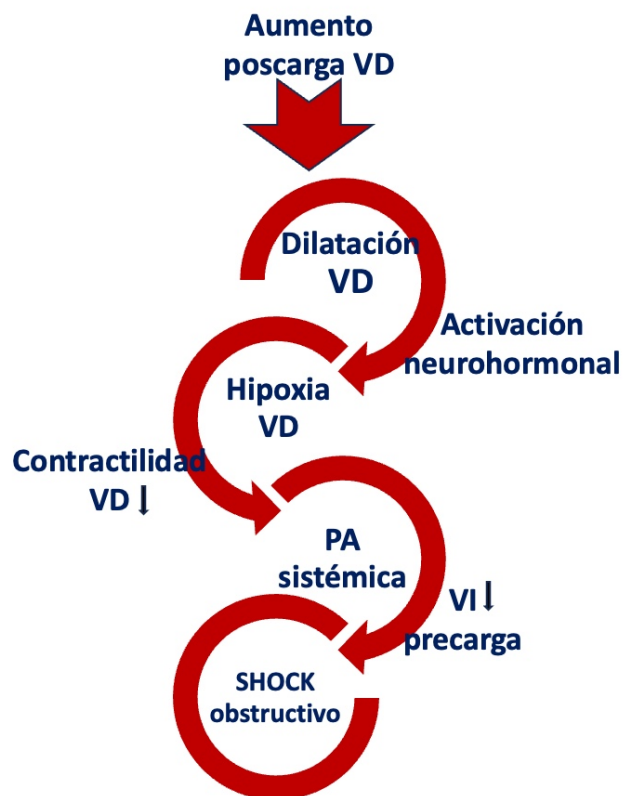


Figura 17. Ciclo de retroalimentación negativo, donde el aumento en la poscarga del VD desencadena varios eventos fisiológicos, como dilatación del VD, aumento de la demanda de oxígeno, colapso hemodinámico, y finalmente un shock obstructivo.

PA: presión arterial; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho. Modificado de 11) Konstantinides SV et al. Eur Respir J. 2019;9;54:1901647.

Selectina P soluble

En las últimas décadas se ha desarrollado un gran interés por la selectina P soluble (**figura 18**) como potencial biomarcador sanguíneo diagnóstico y predictor de incidencia de nuevos eventos tromboembólicos, principalmente en pacientes con cáncer, con resultados interesantes; aunque existen también resultados contradictorios (103–105).

Por un lado, en relación a su potencial capacidad diagnóstica de ETV, en un metaanálisis de 2013 donde se incluyeron 11 estudios (586 pacientes con ETV y 1.843 controles), se observó que los niveles de selectina Ps fueron significativamente mayores

en pacientes con ETV (OR 2,89; IC 95% 2,31-3,61) con una OR diagnóstica de 4,31 (IC 95% 2,22-8,37; $p < 0,01$) (106).

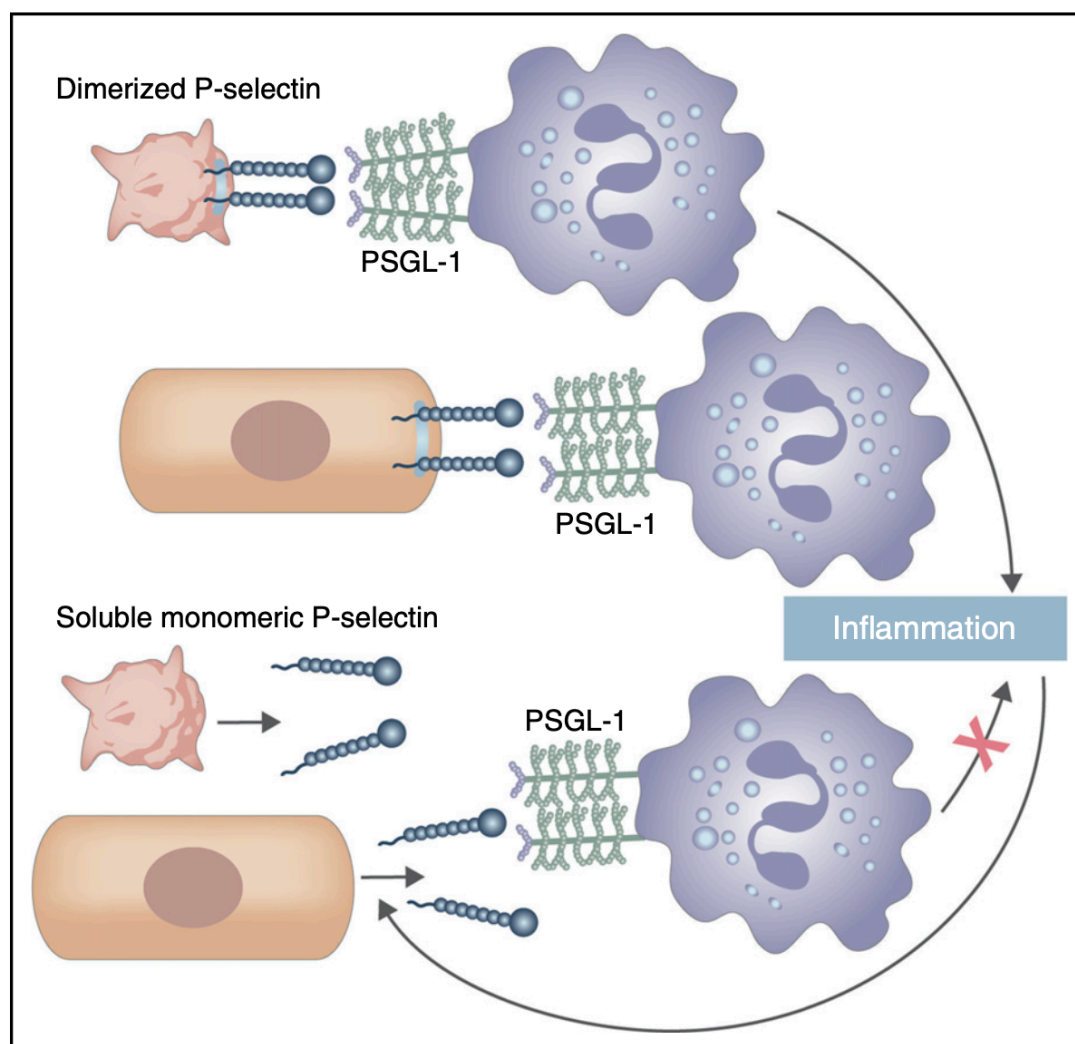


Figura 18. Interacción de la selectina plaquetaria y soluble con su receptor específico, y la activación de células inflamatorias.

PSGL-1: ligando 1 de la glicoproteína de selectina P. Tomado de 76) Gross PL. Blood. 2017;130:101–2.

Ramacciotti *et al.* (107), realizaron un estudio interesante donde compararon la capacidad diagnóstica de la selectina Ps, selectina E, PCR y micropartículas en 178 pacientes con sospecha de TVP de forma sistematizada mediante el uso de la escala de Wells y determinación del dímero D y posteriormente el uso de prueba de imagen para confirmar o descartar la TVP. Se confirmó TVP en 62 pacientes (34,8%) y se descartó en

116 pacientes (65,2%). Solo la selectina Ps se asoció de forma significativa a la predicción de ETV. Al comparar el punto de corte de dímero-D $<0,5$ mg/L combinado con una puntuación en la escala de Wells <2 puntos se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,84 ($p <0,01$), una S del 93%, E 45%, VPP 44% y un VPN del 81%. Sin embargo, al comparar niveles de selectina Ps <60 ng/mL combinado con escala de Wells <2 puntos, se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,79 ($p <0,01$) con una S 99%, E 33%, VPP 47% y un VPN del 96%. Finalmente, al combinar la escala de Wells >2 puntos y los niveles de selectina Ps >90 ng/mL se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,79 ($p <0,01$), con una S 33%, E 95%, VPN 70% y un VPP del 100%; aunque no se aportan los valores para niveles del dímero-D $>0,5$ mg/L y escala de Wells >2 puntos. Los autores concluyeron que la selectina Ps, combinada con la escala de Wells, aporta una mejor capacidad discriminativa respecto al dímero D tanto para confirmar casos de TVP (VPP 100%), como para descartar la presencia de TVP (VPN 96%).

Gremmel *et al.* (77), evaluaron los niveles de selectina Ps, PCR y dímero D durante 12 meses en un total de 44 pacientes con TVP confirmada no provocada (79,6%; $n = 35$ pacientes) o asociada a ACHO (20,4%; $n = 9$ pacientes) y en 88 sujetos sanos sin TVP. Se excluyeron los pacientes con tratamiento anticoagulante crónico, con cáncer y aquellos con TVP asociada a cirugía, hospitalización, inmovilización, embarazo-puerperio recientes. Se observó que los niveles de selectina Ps medidos en el momento del diagnóstico de la TVP eran ligeramente mayores en relación a los controles sanos (41,4 g/L vs 33,1 g/L; $p <0,01$); observando que estos niveles rápidamente disminuían tras el inicio de anticoagulación siendo similares luego al de los controles. En el subgrupo de 35 pacientes (79,5%) a quienes se suspendió la anticoagulación tras 6 meses, en un análisis a los 12 meses del diagnóstico, se observó un aumento significativo de los niveles de selectina Ps comparado tanto con los valores mientras mantenía tratamiento

anticoagulante (51,8 g/L vs 29,6 g/L; $p = 0,02$) como respecto a los controles sanos. Sin embargo, para los 9 pacientes (20,4%) que mantuvieron anticoagulación durante todo el seguimiento (12 meses), los niveles de selectina Ps permanecieron bajos respecto al momento del diagnóstico (35 g/L vs 45 g/L; $p >0,05$); situación similar se observó para los niveles de dímero D. Los autores concluyeron que los niveles de selectina Ps y de dímero D se ven afectados por el tratamiento anticoagulante, mientras que tras su finalización el aumento de los niveles en sangre de estos biomarcadores podría predecir recurrencia.

Por otro lado, en relación con su potencial capacidad de predecir futuros eventos tromboembólicos, el estudio CATS (74) analizó de forma prospectiva los niveles de selectina Ps medidos en el momento del diagnóstico de distintos tipos de cáncer en un total de 687 pacientes durante una mediana de seguimiento de 14 meses (7-24 meses), de los cuales el 6,4% (44 pacientes) desarrollaron ETV (TVP aislada en el 45,5% y EP aislada en el 38,6%) con una probabilidad acumulada anual de ETV del 6,8%. Aquellos pacientes con niveles de selectina Ps por encima del percentil 75 (punto de corte $>53,1$ ng/mL) asociaron un mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos durante el seguimiento (HR 2,6; IC 95% 1,4-4,9) ajustado para edad, sexo, cirugía, quimioterapia y radioterapia, con una incidencia acumulada de ETV a los 6 meses del 11,9% vs 3,7% ($p <0,01$) para el punto de corte de selectina Ps de 53,1 ng/L. Estos hallazgos resultaron posteriormente en el desarrollo de una modificación de la escala de Khorana para la predicción de ETV en pacientes con cáncer, la cual está compuesta por variables clínico-analíticas (origen del cáncer primario, niveles de plaquetas, hemoglobina y leucocitos, y el IMC). A esta le sumaron dos nuevas variables, los niveles de selectina Ps $>53,1$ ng/mL y de dímero D >1.440 ng/mL. En el análisis de incidencia acumulada para ETV a los 6 meses se observó una asociación significativa para los distintos puntos de corte: un riesgo

del 35% (IC 95% 19,7-57,0) para una puntuación de 5 (n = 30 pacientes), del 20,3% (IC 95% 11,0-35,7) para una puntuación de 4 (n = 51 pacientes), del 10,3% (IC 95% 5,9-17,5) para una puntuación de 3 (n = 130 pacientes), del 3,5% (IC 95% 1,8-7,3) para una puntuación de 2 (n = 218 pacientes), del 4,4% (IC 95% 2,2-8,6) para una puntuación de 1 (n = 190 pacientes), y del 1,0% (IC 95% 0,3-4,0) para una puntuación de 0 (n = 200 pacientes) (108).

En contraposición, algunos estudios muestran resultados contradictorios sobre la capacidad predictiva de los niveles de selectina Ps en la ETV (78). En 2016 Khorana *et al.* (109), en un análisis post-hoc del ensayo clínico CATCH, que incluyó 900 pacientes con cáncer y ETV, evaluaron la capacidad predictiva de los niveles de selectina Ps y otros biomarcadores para la recurrencia de ETV. Los niveles de selectina Ps estuvieron disponibles solo en 482 pacientes (53,6% del total de la muestra), y no se asociaron con la recurrencia de ETV en el análisis multivariante (riesgo relativo crudo de 1,1; IC 95% 0,6-2,1). Del mismo modo, Swamy *et al.* (110), realizaron un estudio anidado de 415 casos de ETV (EP en el 37,8%, 157 pacientes) y 843 controles sanos emparejados por edad y sexo, donde evaluaron los niveles de selectina Ps sobre muestras congeladas de una amplia cohorte noruega de 27.185 sujetos sanos extraída en la década de los 1990s con un periodo de seguimiento de 12 años. No se observó asociación independiente entre los niveles crecientes de selectina Ps y el riesgo de desarrollar ETV (cuartil 4 vs cuartil 1, OR de 1,05; IC 95 % 0,73-1,50). Además, recientemente, Bouman *et al.* (111), evaluaron la potencial asociación de biomarcadores (selectina Ps, IL6, IL-8, PCR, entre otros) y el desarrollo de síndrome post-trombótico (SPT) en 53 pacientes (26 casos de TVP con SPT y 27 controles con TVP sin SPT) y 26 sujetos sanos, con seguimiento durante 2 años. No se observó asociación entre los niveles de la selectina Ps, IL 6 y 8 ni de la PCR con el riesgo de desarrollo de SPT.

Hasta la fecha, la potencial capacidad de predicción de mortalidad en pacientes con EP aguda de la selectina Ps no había sido evaluada de forma específica. Un estudio realizado por Chung *et al.* (112) evaluó de forma prospectiva durante 6 meses distintos parámetros analíticos (selectina P soluble, selectina P plaquetaria, complejo de glicoproteína IIb/IIIa [PAC-1], complejos leucocitos-plaquetas, PCR de alta sensibilidad, dímero D, péptido natriurético tipo B [BNP]) y ecocardiográficos para la evaluación de disfunción del VD medida para este estudio como la disminución del área de eyección del VD por debajo de 0,31. El estudio incluyó a 35 pacientes con EP aguda, 27 sujetos sanos jóvenes y 13 controles emparejados por edad. En el grupo de EP sólo los niveles de selectina Ps (niveles medios de 56 ± 19 ng/mL; $p < 0,01$) y de PAC-1 (niveles medios de $1,5 \pm 1,8$; $p < 0,01$) presentaron diferencias significativas respecto a los controles, observándose una correlación moderada entre la disfunción del VD y la activación plaquetaria, que fue directamente proporcional con la selectina P plaquetaria ($\rho = 0,49$; $p < 0,01$) e inversamente proporcional con la selectina-Ps ($\rho = -0,47$; $p < 0,01$). Los autores concluyen que la activación plaquetaria es evidente en los pacientes con EP, y que esta se correlaciona con la gravedad de la disfunción del VD.

La presente tesis Doctoral supone, por tanto, el primer estudio que evalúa específicamente la potencial capacidad pronóstica para mortalidad a 30 días en la EP aguda sintomática de los niveles de selectina Ps, realizada en un entorno de práctica clínica. En este estudio no se observaron diferencias significativas para los niveles de selectina Ps entre los “supervivientes” y los “no supervivientes” (495,2 vs 486,7 ng/mL; $p = 0,91$). En consecuencia, no se observó asociación entre los niveles de selectina Ps y la mortalidad precoz (OR cruda de 1,00; IC del 95 %: 0,99-1,01) con un área bajo la curva ROC de 0,49.

En resumen, nuestros resultados sugieren que la selectina Ps, medida en el momento del diagnóstico de EP, no es un biomarcador útil para valorar el riesgo de mortalidad precoz en pacientes con EP aguda.

Citoquinas

Las citoquinas son un grupo amplio y heterogéneo de mensajeros pleiotrópicos endógenos y multifuncionales, que podemos subdividir en dos grupos principales atendiendo a su actividad biológica principal en citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias. La presencia de un desequilibrio entre ambos grupos, conjuntamente con la interacción compleja entre endotelio, plaquetas y el sistema inmune (innato), parecen ser los actores principales en la fisiopatología de la ETV. Entre las interleuquinas que pudieran presentar cierta asociación con el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos están la IL-1beta, IL-6, IL-8 y el TNF-alfa, mientras que se ha postulado a la IL-10 como posible facilitador de la resolución de trombosis (79,113–116). Por tanto, cada vez es mayor el interés por intentar esclarecer las diferentes vías inflamatorias que participan en los eventos tromboembólicos, planteando la pregunta sobre si su papel es el de agentes desencadenantes o bien el de meros productos como consecuencia de una actividad protrombótica desenfrenada. Lo cierto es que hasta la fecha la evidencia no es del todo concluyente, similar a lo que sucedía con la selectina P (117–119).

Así, en el estudio prospectivo de Matos *et al.* (120), evaluaron los niveles de IL-6, IL-8 y la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 así como sus polimorfismos genéticos en el periodo 2000 a 2007, incluyéndose 119 pacientes con primer episodio de ETV (11,8% presentaron EP) y 126 sujetos sanos. Los pacientes con ETV recibieron 6 meses de tratamiento anticoagulante, y las determinaciones en sangre se realizaron al menos 1 mes después de suspender la anticoagulación. Solo se encontraron diferencias

significativas para los niveles en sangre de IL-6 entre casos y controles (1,15 [0,54-2,14] pg/mL vs 0,81 [0,43-1,28]; $p < 0,01$), mostrando una asociación independiente para el riesgo de ETV (OR 1,42; IC 95% 1,09-1,84) ajustado para edad, sexo, etnia, IMC y niveles de PCR.

Zapponi *et al.* (121), evaluaron la IL-6, IL-8, TNF-alfa, PCR, y marcadores de superficie celular en leucocitos, en 29 pacientes con TVP que presentaban trombosis venosa residual y niveles elevados de dímero D. Los niveles de IL-6, la IL-8, y TNF-alfa, y la presencia de neutrófilos activados se hallaron incrementados en este subgrupo de pacientes, siendo estadísticamente significativas.

Por el contrario, Reitter *et al.* (122), evaluaron 8 tipos diferentes de citoquinas en 726 pacientes con cáncer de los cuales el 7,2% (52 pacientes) desarrollaron ETV (EP en el 36,5%) con la intención de evaluar la capacidad predictiva de ETV y/o pronóstico del cáncer. En el análisis global, ninguna de las citoquinas predijo el desarrollo de ETV; mientras que la IL-6, IL-8 e IL-11 sí se relacionaron con la capacidad pronóstica de supervivencia por cáncer.

También, Mosevoll *et al.* (117), evaluaron inicialmente un panel de 43 potenciales biomarcadores (incluida la selectina Ps y 13 interleuquinas diferentes, entre otros marcadores) en 89 pacientes con sospecha de trombosis venosa en miembros inferiores (21 pacientes [23,6%] presentaban ETV) y los compararon con 20 sujetos sanos. A excepción de la IL-1 e IL-6, el resto de interleuquinas presentaban niveles indetectables. Además, ni la IL-1 ni la IL-6 presentaron asociación significativa para la predicción de eventos tromboembólico venosos.

El presente estudio es el primero en evaluar la capacidad pronóstica en términos de mortalidad precoz en pacientes con EP aguda para la IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa, medidos en el momento del diagnóstico. En el análisis multivariante se observó

que únicamente los niveles de IL-10 >10,0 pg/mL mostraron una asociación independiente para la predicción de mortalidad precoz (OR ajustada de 3,83; IC 95% 1,17-12,61), mientras que por muy poco no se alcanzó la significación estadística para los niveles de IL-8 >40,0 pg/mL (OR ajustada 4,16; IC 95% 0,99-17,44; p = 0,05) (ver **tabla 10, 15 y 16** más arriba).

Antígeno carbohidratado 125

En la última década, y cada vez con mayor evidencia clínica, el CA-125 ha demostrado ser un prometedor biomarcador en patologías cardio-respiratorias, principalmente en la insuficiencia cardíaca (aguda o crónica) y en menor medida en la EPOC. Actualmente se desconoce la fisiopatología concreta por la cual el CA-125 sufre alteraciones en sus niveles séricos frente a cambios hemodinámicos, alteraciones de volumen y/o de presiones en las cavidades cardíacas, o estados inflamatorios (observados en muchas enfermedades crónicas).

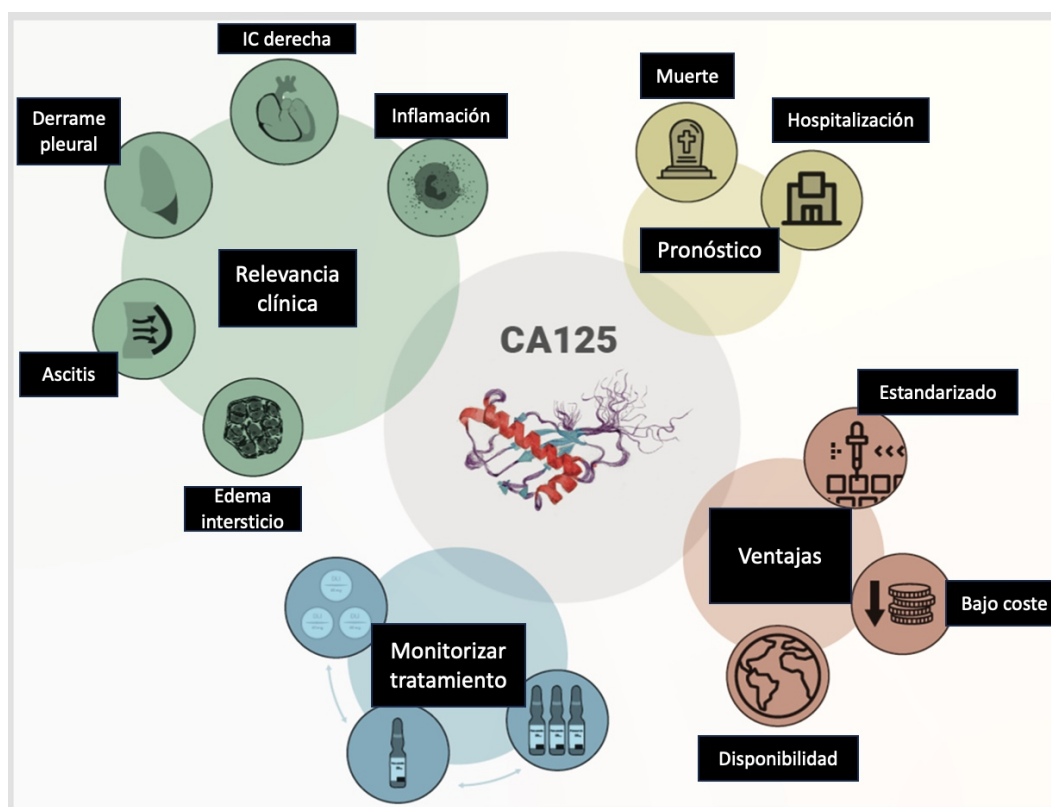


Figura 19. Esquema de la utilidad clínica, manejo y aplicabilidad del CA-125 en la insuficiencia cardíaca.

CA-125: antígeno carbohidratado 125. Modificado de 87) Núñez J et al. Eur J Heart Fail. 2021;23:1445–57.

Así pues, se han observado resultados muy prometedores en relación a los niveles de CA-125 en pacientes con insuficiencia cardíaca, en tanto que este biomarcador permitiría la monitorización dinámica de la enfermedad, desde el diagnóstico, la monitorización del tratamiento y el pronóstico en términos de mortalidad, de tal forma que los niveles elevados parecen corresponderse con empeoramiento clínico mientras que la normalización de los niveles séricos suele corresponderse con una evolución favorable (**figura 19**) (85,87). A continuación, comentaremos algunos de los estudios más interesantes acerca de este potencial biomarcador en enfermedades cardio-respiratorias no oncológicas.

Nägele *et al.* (123), evaluaron los niveles de CA-125, y otros marcadores tumorales, así como los niveles de norepinefrina, péptido natriurético auricular, presiones de llenado de la aurícula derecha, y la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCWP) en 118 pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados para trasplante cardíacos y en 66 pacientes post-trasplantados, con un periodo de seguimiento para cada grupo de 2 años. Sólo los niveles de CA-125 presentaron una asociación significativa con la estabilidad hemodinámica post-trasplante agudo (401 ± 259 U/L vs 33 ± 22 U/L; $p < 0,01$; $n = 25$ pacientes) y mejoría clínica de la insuficiencia cardíaca descompensada (429 ± 188 U/L vs 78 ± 35 U/L; $p < 0,01$; $n = 25$ pacientes), mientras que los niveles más elevados se asociaron significativamente con empeoramiento clínico de la insuficiencia cardíaca (42 ± 25 U/L vs 89 ± 32 U/L; $p < 0,01$; $n = 9$ pacientes) y con la mortalidad. Además, se observó una correlación entre los niveles de CA-125 y la PCWP ($\rho = 0,37$; $p < 0,01$; $n = 71$ pacientes).

D'Aloia *et al.* (124) analizaron los niveles séricos de CA-125 en 286 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida (media 30% \pm 11) durante un periodo de 18 meses, para evaluar su potencial asociación con evolución clínica, clase funcional, hallazgos ecocardiográficos y/o con la PCWP. El punto de corte utilizado en este estudio fue el límite de normalidad de 35 U/L y no se buscó un corte específico. Se observó que a peor clase funcional mayores eran los niveles de CA-125 (clase funcional I/II 15 \pm 9 U/L vs clase funcional IV 167 \pm 94 U/L; $p < 0,01$). Del mismo modo, valores de CA-125 >35 U/L se asociaron con el evento combinado de mortalidad y hospitalización a 6 meses (12,6% vs 61,9%; $p < 0,05$). Además, el CA-125 presentó una correlación significativa positiva para PCWP ($\rho = 0,66$; $p < 0,01$) y las presiones de la aurícula derecha ($\rho = 0,69$; $p < 0,01$) una correlación negativa con tiempo de desaceleración de llenado precoz transmitral ($\rho = -0,63$; $p < 0,05$); independientemente de la FEVI.

Soler *et al.* (125), evaluaron la posible asociación entre los niveles de NT-proBNP y el CA-125, previos al alta hospitalaria, con el grado de insuficiencia tricuspídea (IT) que es un signo ecocardiográfico de gravedad y mal pronóstico. Este estudio incluyó 2,961 pacientes con disfunción del VD asociada a insuficiencia cardíaca con FEVI $>50\%$, de los cuales el 10% presentaba IT grave. El 61,5% (1,821 pacientes) de la muestra falleció en una media de 3 años. En el análisis multivariante, los valores continuos de NT-proBNP mostraron una asociación independiente para mortalidad, ajustado para IT no grave, con una HR 1,27 (IC 95% 1,20-1,35), pero no para mortalidad ajustado para IT grave (HR 1,07; IC 95% 0,94-1,23); mientras que para el CA-125 (variable continua) mostró asociación independiente con mortalidad, ajustado para IT no grave (HR 1,10; IC 95% 1,04-1,15) e IT grave (HR 1,28; IC 95% 1,11-1,47). Los autores concluyeron que el CA-125 es un mejor predictor de mortalidad a largo plazo en comparación con el NT-

proBNP, y que en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda con disfunción del VD, el CA-125 podría ser el biomarcador de elección para la estratificación del riesgo.

También, Yilmaz *et al.* (126) compararon los niveles de CA-125 en 40 pacientes con EPOC moderado o grave y en 40 individuos sanos emparejados por edad y sexo, para evaluar su asociación con la presencia de disfunción del VD, medida mediante ecografía transtorácica. En el estudio se observó que los pacientes con EPOC presentaban niveles medios más elevados respecto a los sujetos sanos (33,9 U/mL vs 9,7 U/mL, $p < 0,01$; respectivamente); además, el CA-125 demostró una S 89,5% y una E 85,7% para la presencia de disfunción del VD, observándose correlación inversa con la medición del TAPSE ($\rho = -0,50$, $p < 0,01$) y una correlación directa con la presión arterial sistólica pulmonar ($\rho = 0,55$; $p < 0,01$).

No obstante, hasta la fecha no se había evaluado el potencial rol del CA-125 en la embolia pulmonar, siendo el presente trabajo el primero en valorarlo de forma específica. En nuestro estudio observamos diferencias significativas en los niveles séricos de CA-125 entre aquellos pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron en los primeros 30 días ($39,8 \pm 121$ U/mL vs $123,5$ U/mL ± 200 ; $p = 0,01$). El análisis multivariante mostró una asociación independiente para mortalidad precoz del CA-125 con un punto de corte óptimo de 20 U/mL (OR ajustada 4,95; IC 95% 1,61-15,2), ajustado para edad, cáncer, NT-proBNP > 600 ng/mL, y la escala PESIs la cual incluye como variable a la insuficiencia cardíaca (**figura 16**) (ver **tabla 13** más arriba). La hipótesis fisiopatológica que planteamos frente a estos hallazgos, sería que en la EP aguda se produciría una respuesta inflamatoria, tanto a nivel local como sistémico, que junto a la presencia de cambios de volumen y presiones en el VD favorecerían la activación de células mesoteliales lo cual desembocaría en un aumento de la secreción de CA-125 en el torrente sanguíneo. Estos resultados, podrían sugerir al CA-125 como un prometedor biomarcador

para la estratificación de riesgo de mortalidad precoz en la EP aguda; y debido a su amplia disponibilidad, reproducibilidad, y rentabilidad (menos de 5 dólares estadounidenses por paciente) (87), lo hace muy atractivo para futuros proyectos que permitan conocer mejor su fisiopatología en la EP, y confirmar estos resultados.

Biomarcadores y riesgo de hemorragia grave

Escalas de predicción de hemorragia

La principal complicación asociada al tratamiento anticoagulante en la ETV es el sangrado, el cual puede ser clínicamente relevante, grave y/o fatal, tanto en la fase aguda, así como a medio-largo plazo en aquellos pacientes con ETV con indicación de tratamiento anticoagulante prolongado o indefinido, bien a dosis completas o reducidas (127). Existen numerosas escalas que evalúan el riesgo de sangrado de los pacientes con ETV, a diferentes tiempos según la escala, con el objetivo de identificar aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado (11,67,128,129). Entre las variables principales, e incluso comunes entre las diferentes se escalas se encuentran la edad, el sexo, la presencia de anemia, trombocitopenia, el sangrado reciente, el cáncer, la función renal alterada, la hipertensión arterial mal controlada, entre otras (130–133).

Un estudio retrospectivo de 5 hospitales franceses incluyó un total de 2.754 pacientes con EP de los cuales el 3,0% (82 pacientes; IC 95% 2,4-3,7) presentaron hemorragia grave durante la hospitalización con una mediana en días de 2,8 (RIC 1,2-3,9), y con más del 90% de los eventos en las primeras 2 semanas. Se evaluó la capacidad predictiva de diferentes escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, RIETE, ORBIT, HAEMORR₂HAGES, ATRIA y VTE-BLED) (**figura 20**). Se observó que la escala RIETE presentaba la mejor capacidad predictiva con un área bajo la curva ROC de 0,69 (IC 95% 0,58-0,80) (134). Curiosamente, ninguna de estas escalas incorpora ningún biomarcador, aparte de la presencia de anemia, trombocitopenia o el deterioro de la función renal, que ayude en la predicción de sangrado. Por tanto, parece justificado evaluar si alguno de los biomarcadores analizados en el presente trabajo sería capaz de predecir eventos de hemorragia, específicamente hemorragia grave.

HAS-BLED	VTE-BLEED	RIETE
Hipertensión	-	-
Insuficiencia renal	Insuficiencia renal	Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática	-	-
ACV previo	-	EP sintomática
Sangrado previo	Sangrado previo	Sangrado grave reciente
INR lábil	Anemia	Anemia
Edad >65	Edad ≥60	Edad >75
Fármacos	Varón	-
Alcohol	Cáncer activo	Cáncer activo

Figura 20. Relación de variables de algunas escalas pronósticas para la valoración de sangrado en la embolia pulmonar.

ACV: accidente cerebrovascular. EP: embolia pulmonar.

Selectina P soluble, citoquinas y CA-125

Tras una revisión narrativa de la literatura publicada hasta la fecha, no se encontró ningún estudio que evaluara el posible papel de la selectina Ps, las citoquinas y/o el CA-125 para la predicción de sangrado en el contexto de la ETV. El presente estudio es, por tanto, el primero en evaluar si existe asociación entre los biomarcadores antes mencionados y el desarrollo de sangrado (grave) en pacientes con EP aguda.

Por un lado, para la selectina P se observó una capacidad predictiva nula para la hemorragia grave en el análisis de la curva ROC mostrando un ABC de 0,46 (IC 95% 0,24-0,68). Igualmente, en el análisis de regresión logística bivariante no se observó asociación con la hemorragia grave (OR cruda 0,99; IC 95% 0,98-1,01).

Por otro lado, y como sucedía con la selectina P, tras una revisión de la literatura no se encontró ningún estudio que evalúe el papel del CA-125 en el desarrollo de sangrado en pacientes con ETV. En el análisis de la curva ROC se observó un ABC de 0,55 (IC 95% 0,33-0,78; $p = 0,5$); mientras que el análisis de regresión bivariante no mostró

asociación con la hemorragia grave (OR cruda de 1,27; IC 95% 0,33-4,93). Por último, la literatura publicada hasta la fecha en relación a las citoquinas y la ETV se centra principalmente en la capacidad de predicción eventos tromboembólicos de las mismas, por lo que no se encontraron estudios que analizaran si este mismo estado inflamatorio favorecería un mayor riesgo de sangrado en esta misma población. El presente estudio también ha evaluado si estas mismas citoquinas tendrían algún valor predictivo para eventos de sangrado. De forma interesante, los niveles de IL-8 >40 pg/mL se asociaron de forma independiente con la hemorragia grave (OR ajustada 9,40; IC 95% 1,38-63,69).

Fortalezas y limitaciones

La presente Tesis Doctoral presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño relativamente pequeño de la muestra, y por consiguiente el pequeño número de eventos tanto de mortalidad como de hemorragia grave, puede haber limitado la capacidad de obtener asociaciones estadísticamente significativas y, en los casos en que se han hallado, los intervalos de confianza de las OR son amplios. También limita la utilización de análisis más complejos para la obtención de resultados más robustos. En segundo lugar, el diseño unicéntrico podría afectar la generalización de nuestros resultados a otras poblaciones. En tercer lugar, la falta de estudios de pronóstico comparables dificulta la comparación directa en términos de mortalidad y hemorragia grave precoz en pacientes con EP aguda y serán necesarios futuros estudios, idealmente con un mayor tamaño muestral y con una metodología similar, para confirmar o refutar nuestros resultados. En cuarto lugar, los niveles de selectina Ps, citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa) y CA-125 se midieron una única vez en el momento del diagnóstico, por lo que se desconoce la dinámica y evolución de estos biomarcadores a lo largo del tiempo y tratamiento de estos pacientes. En quinto lugar, en el análisis estadístico no se evaluó el potencial riesgo de colinealidad para algunas variables, previo a la construcción de los modelos de regresión logística multivariante.

No obstante, a pesar de estas limitaciones, el estudio ofrece varias fortalezas. En primer lugar, a pesar del tamaño de la muestra, ofrece conocimientos de pacientes en términos de práctica clínica real. En segundo lugar, todas las muestras se recogieron en el momento del diagnóstico de la EP, antes de la administración del tratamiento anticoagulante, evitando posibles interacciones con dicho tratamiento. En tercer lugar, el estudio presenta un diseño prospectivo con eventos evaluables de forma objetiva.

Perspectivas futuras y aplicaciones

Este estudio representa un estudio pionero que evalúa por vez primera la selectina Ps, diferentes citoquinas (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-alfa) y el CA-125 en una población específica diana, pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática. Además, aporta profundidad en el conocimiento sobre estos biomarcadores en el área de la ETV

Una pregunta de gran importancia que surgió tras realizar el presente estudio fue ¿cuál es la potencial aplicabilidad del estudio? La respuesta se halla condicionada a la validez externa de los resultados obtenidos mediante la realización de estudios multicéntricos que permitan una mejor representatividad poblaciones y mayor número de muestra con un mayor número de eventos absolutos que permitan análisis estadísticos más robustos. En caso de que fuesen confirmados nuestros resultados, estos podrían complementar a las escalas pronósticas actuales, como la escala PESIs o ESC para mortalidad, así como las diferentes escalas clínicas para sangrado. Todo ello con el objetivo final de impactar directamente en la mejoría del manejo de los pacientes con EP aguda sintomática, y reducir la heterogeneidad al estratificar por riesgo de mortalidad a los pacientes. Por otro lado, impactar también en la predicción para la prevención de sangrados de gran relevancia en tanto a la morbimortalidad que pueden ocasionar a los pacientes en tratamiento anticoagulante. Además, tanto las citoquinas como el CA-125 son biomarcadores ampliamente disponibles, de bajo coste, y reproducibles, lo que permitiría potencialmente su incorporación en práctica clínica de confirmarse estos hallazgos.

Finalmente, la presente Tesis Doctoral marca una potencial línea de investigación en tanto que el objetivo final, además de confirmar estos resultados, sería el uso de los biomarcadores con los mejores resultados, mediante el desarrollo de un ensayo clínico o

un estudio prospectivo de cohortes donde estos biomarcadores influyan en la toma de decisiones de la práctica clínica, tanto para mortalidad como para hemorragia grave.

CONCLUSIONES

- 1) En pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática los niveles plasmáticos de CA-125, IL-8 e IL-10 al diagnóstico se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad en los primeros 30 días, mientras que únicamente los niveles de IL-8 se asociaron con mayor riesgo de hemorragia grave en los primeros 30 días. Por otro lado, la selectina Ps y las citoquinas IL-1beta, IL-6 y TNF-alfa no se asociaron con una mayor mortalidad o riesgo de hemorragia grave.
- 2) Los puntos de corte óptimos obtenidos para la predicción de mortalidad a 30 días fueron: para el CA-125 de >20 U/mL, para la IL-8 de >40 pg/mL y para la IL-10 de >10 pg/mL.
- 3) El punto de corte óptimo obtenido para la predicción de hemorragia grave a 30 días para la IL-8 fue de >40 pg/mL.
- 4) En pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática se observó una correlación moderada de los niveles de PCR con la IL-6 ($\rho = 0.45$); mientras que para los niveles de NT-proBNP se observó una correlación moderada con el TNF-alfa ($\rho = 0.34$).

REFERENCIAS

1. Oblitas CM, Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, et al Venous thromboembolism: acute pulmonary embolism. *Medicine (Spain)*. 2023;13:5196–07.
2. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*. 2019;103:549-64.
3. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2363-71.
4. Khan F, Tritschler T, Kahn SR. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398:64–77.
5. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA*. 2022;328:1336–45.
6. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388:3060–73.
7. Bruni-Fitzgerald KR. Venous thromboembolism: An overview. *J Vasc Nurs*. 2015;33:95–09.
8. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, et al. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010;38:S495-01.
9. Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Salzano A, et al. Pulmonary Embolism: A Practical Guide for the Busy Clinician. *Heart Fail Clin*. 2020;16:317-30.
10. Demelo-Rodríguez P, Ordieres-Ortega L, Oblitas CM. Mesenteric venous thrombosis. *Med Clin (Barc)*. 2023;160:400-06.
11. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54:1901647.

12. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med.* 2014;127:829–39.
13. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:464–74.
14. Engbers MJ, Hylekama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2105–12.
15. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:529-35.
16. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013;49:1404-13.
17. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:1846-50.
18. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;312:1122-35.
19. Lecumberri R, Alfonso A, Jimenez D, et al. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013;110:834–43.
20. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124:2450-08.
21. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144:673-84.

22. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;113:1176–83.
23. Galeano-Valle F, Ordieres-Ortega L, Oblitas CM, et al. Inflammatory Biomarkers in the Short-Term Prognosis of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2627.
24. Saghazadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? *Int Immunopharmacol.* 2015;28:655–65.
25. Galeano-Valle F, Demelo-Rodriguez P, Álvarez-Sala-Walther L, et al. Intracardiac thrombosis in Behçet's Disease successfully treated with immunosuppressive agents: A case of vascular pathergy phenomenon. *Intractable Rare Dis Res.* 2018;7:54-57.
26. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;360:1851–61.
27. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:34–45.
28. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, et al. The Emerging Role of NETs in Venous Thrombosis and Immunothrombosis. *Front Immunol.* 2016;7:236.
29. Vazquez-Garza E, Jerjes-Sanchez C, Navarrete A, et al. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44:377–85.
30. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From Atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42:1103–12.
31. Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Marcelo-Ayala A, et al. C-reactive protein level predicts 30-day mortality and bleeding in patients with venous thromboembolism: A prospective single-center study. *Med Clin (Barc).* 2020;155:51-6.

32. Toledo-Samaniego N, Oblitas CM, Peñaloza-Martínez E, et al. Arterial and venous involvement in Behçet's syndrome: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54:162-71.
33. Kearon C, Ageno W, Cannegieters SC, et al., Subcommittees on Control of Anticoagulation and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked VTE: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1480–03.
34. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1177-87.
35. Peñaloza-Martínez E, Demelo-Rodríguez P, Proietti M, et al. Update on extended treatment for venous thromboembolism. *Ann Med*. 2018;50:666–74.
36. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1245-48.
37. Douma RA, le Gal G, Söhne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ*. 2010;340:c1475.
38. Righini M, Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311:1117-24.
39. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5:296-04.
40. Ordieres-Ortega L, Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, et al. Predictive value of D-dimer testing for the diagnosis of venous thrombosis in unusual locations: A systematic review. *Thromb Res*. 2020;189:5-12.

41. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, et al. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018;320:1583–94.
42. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e351S-18S.
43. Righini M, Robert-Ebadi H, Gal GL. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1251–61.
44. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1247-55.
45. Hogg K, Wells PS, Gandara E. The diagnosis of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:691-01.
46. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2:3317-59.
47. Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1244-56.
48. Morillo R, Jiménez D, Aibar MÁ, et al; RIETE investigators. DVT Management and Outcome Trends, 2001 to 2014. *Chest*. 2016;150:374-83.
49. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:2035-41.
50. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:438-45.

51. Huisman MV, Klok FA. Current challenges in diagnostic imaging of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:202-09.
52. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171:831–07.
53. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, et al. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol*. 2015;84:332–37.
54. Le Gal G, Righini M. Controversies in the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2015;13:S259-65.
55. Hamadah A, Alwasaidi T, LE Gal G, et al. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2406-10.
56. den Exter PL, van Es J, Kroft LJ, et al; Prometheus Follow-Up Investigators. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2015;114:26-34.
57. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-27.
58. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371:1343-52.
59. Moores L, Kline J, Portillo AK, et al. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography in patients with a high clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016;14:114-20.

60. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med.* 2015;128:747-59.
61. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1491-08.
62. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2743-53.
63. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart.* 2019;105:1785-92.
64. Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest.* 2008;133:358–62.
65. Dutta T, Frishman WH, Aronow WS. Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Embolism. *Cardiol Rev.* 2017;25:309–14.
66. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383–9.
67. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160:e545-08.

68. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:553-60.
69. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012;39:919-26.
70. Becattini C, Vedovati MC, Colombo S, et al. Identification of hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism at high risk for death: external validation of different models. *J Thromb Haemost*. 2024;22:2502-13.
71. Jiménez D, Yusen RD. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:414–21.
72. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010;31:1836–44.
73. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;43:1669–77.
74. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112:2703-08.
75. Ay C, Jungbauer L V, Sailer T, et al. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant. *Clin Chem*. 2007;53:1235–43.
76. Gross PL. Soluble P-selectin is the smoke, not the fire. *Blood*. 2017;130:101–02.
77. Gremmel T, Ay C, Seidinger D; et al. Soluble p-selectin, D-dimer, and high-sensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. *J Vasc Surg*. 2011;54:48S-55S.

78. Elmoamly S, Mattar M, Yacoub MF, et al. Can Biomarkers of Coagulation, Platelet Activation, and Inflammation Predict Venous Thromboembolism in Patients with Haematological Malignancies? *Acta Haematol.* 2019;141:245–53.
79. Najem MY, Couturaud F, Lemarié CA. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1009-19.
80. Barnes DM, Wakefield TW, Rectenwald JE. Novel Biomarkers Associated with Deep Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Biomark Insights.* 2008;3:93-00.
81. Audu CO, Gordon AE, Obi AT, et al. Inflammatory biomarkers in deep venous thrombosis organization, resolution, and post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8:299–05.
82. Poredos P, Jezovnik MK. The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis. *Int Angiol.* 2007;26:306-11.
83. O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi I, et al. More than 15 years of CA 125: what is known about the antigen, its structure and its function. *Int J Biol Markers.* 1998;13:188–95.
84. Verheijen RH, von Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, et al. CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol.* 1999;9:117-24.
85. Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med Clin (Barc).* 2019;152:266-73.
86. Scholler N, Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark Med.* 2007;1:513–23.
87. Núñez J, Espriella R, Miñana G, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1445–57.
88. Jain CC, Chang Y, Kabrhel C, et al. Impact of Pulmonary Arterial Clot Location on Pulmonary Embolism Treatment and Outcomes (90 Days). *Am J Cardiol.* 2017;119:802–07.

89. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:789–96.
90. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;44:694–03.
91. Wicki J, Perrier A, Perneger T V, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000;84:548–52.
92. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041–46.
93. Mingels AM, Mills NL, Mueller C. Cardiac troponin T and I: back to basics. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2023;12:631–32.
94. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail.* 2005;11:S81-83.
95. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116:427–33.
96. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136:974–82.
97. Bikdeli B, Muriel A, Rodríguez C, et al. High-Sensitivity vs Conventional Troponin Cutoffs for Risk Stratification in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JAMA Cardiol.* 2024;9:64-70.
98. Klok FA, Mos ICM, Huisman M V. Brain-Type Natriuretic Peptide Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:425–30.

99. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:R103.
100. Lippi G, Cervellin G, Franchini M, et al. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:459-71.
101. Christiansen SC, Naess IA, Cannegieter SC, et al. Inflammatory cytokines as risk factors for a first venous thrombosis: a prospective population-based study. *PLoS Med*. 2006;3:e334.
102. Riva N, Vella K, Hickey K, et al. Biomarkers for the diagnosis of venous thromboembolism: D-dimer, thrombin generation, procoagulant phospholipid and soluble P-selectin. *J Clin Pathol*. 2018;71:1015-22.
103. Castellón Rubio VE, Segura PP, Muñoz A, et al. High plasma levels of soluble P-Selectin and Factor VIII predict venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients: The Thrombo-Nsclc risk score. *Thromb Res*. 2020;196:349-54.
104. Kyrle PA, Hron G, Eichinger S, et al. Circulating P-selectin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2007;97:880-83.
105. Falati S, Liu Q, Gross P, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med*. 2003;197:1585-98.
106. Antonopoulos CN, Sfyroeras GS, Kakisis JD, et al. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2014;133:17-24.
107. Ramacciotti E, Blackburn S, Hawley AE, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17:425-31.

108. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116:5377–82.
109. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tissue factor as a predictor of recurrent venous thromboembolism in malignancy: biomarker analyses of the CATCH trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:1078–85.
110. Swamy S, Ueland T, Hansen JB, et al. Plasma levels of P-selectin and future risk of incident venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2023;21:2451–60.
111. Bouman AC, Cheung YW, Spronk HM, et al. Biomarkers for post thrombotic syndrome: A case–control study. *Thromb Res*. 2014;134:369–75.
112. Chung T, Connor D, Joseph J, et al. Platelet activation in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2007;5:918–24.
113. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018;6:142.
114. Saghazadeh A, Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:272–85.
115. McCully BH, Wade CE, Fox EE, et al; PROPPR study group. Temporal profile of the pro- and anti-inflammatory responses to severe hemorrhage in patients with venous thromboembolism: Findings from the PROPPR trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;90:845-52.
116. Tang B, Chen YK, Luo WJ, et al. Association between interleukin-10 -1082A/G, -819C/T and -592C/A polymorphisms with deep venous thrombosis. *Hum Immunol*. 2014;75:203-07.
117. Mosevoll KA, Lindås R, Tvedt THA, et al. Altered plasma levels of cytokines, soluble adhesion molecules and matrix metalloproteases in venous thrombosis. *Thromb Res*. 2015;136:30–39.

118. Hu T, Su P, Yang F, et al. Circulating Cytokines and Venous Thromboembolism: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Thromb Haemost.* 2024;124:471–81.
119. Mahemuti A, Abudurehman K, Aihemaiti X, et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:3997-02.
120. Matos MF, Lourenço DM, Orikaza CM, et al. The role of IL-6, IL-8 and MCP-1 and their promoter polymorphisms IL-6 -174GC, IL-8 -251AT and MCP-1 -2518AG in the risk of venous thromboembolism: A case-control study. *Thromb Res.* 2011;128:216–20.
121. Zapponi KCS, Mazetto BM, Bittar LF, et al. Increased adhesive properties of neutrophils and inflammatory markers in venous thromboembolism patients with residual vein occlusion and high D-dimer levels. *Thromb Res.* 2014;133:736–42.
122. Reitter EM, Ay C, Kaider A, et al. Interleukin levels and their potential association with venous thromboembolism and survival in cancer patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;177:253–60.
123. Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, et al. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J.* 1999;137:1044–49.
124. D’Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1805–11.
125. Soler M, Miñana G, Santas E, et al. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol.* 2020;308:54–59.

126. Yilmaz MB, Zorlu A, Dogan OT, et al. Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cardiol*. 2011;34:244–48.
127. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, et al. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J*. 2015;45:201-10.
128. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315–52.
129. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692–04.
130. Kuijter PMM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the Risk of Bleeding During Anticoagulant Treatment for Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159:457-60.
131. Klok FA, Hösel V, Clemens A, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016;48:1369–76.
132. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:26–31.
133. Maestre A, Trujillo-Santos J, Riera-Mestre A, et al. Identification of Low-Risk Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism for Outpatient Therapy. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1122-29.

134. Mathonier C, Meneveau N, Besutti M, et al. Available Bleeding Scoring Systems Poorly Predict Major Bleeding in the Acute Phase of Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2021;10:3615.

ANEXOS

Material suplementario

Tabla Suplementaria 1. *Análisis descriptivo para el subgrupo de pacientes con medición de la selectina P soluble, y su estratificación según mortalidad.* _____ 155

Tabla Suplementaria 2. *Análisis descriptivo para el subgrupo de pacientes con medición de los niveles de citoquinas.* _____ 156

Tabla suplementaria 3. *Análisis descriptivo para el subgrupo de pacientes con medición de los niveles de CA-125 y su estratificación según mortalidad.* _____ 157

Tabla suplementaria 4. *Análisis bivariante donde se analizan conjuntamente los niveles de selectina P soluble, citoquinas y CA-125.* _____ 158

Tabla Suplementaria 1. Análisis descriptivo para el subgrupo de pacientes con medición de la selectina P soluble, y su estratificación según mortalidad.

Variable	Total (n = 196)	Vivos (n = 177)	Muertos (n = 19)	P
Edad (años), media (\pm DE)	69,1 (\pm 17)	67,9 (\pm 17)	80 (\pm 9)	<0,01
Sexo masculino, n (%)	103 (52,6)	93 (52,5)	10 (52,6)	1,00
Hipertensión, n (%)	99 (50,1)	87 (49,2)	12 (63,2)	0,34
Diabetes, n (%)	26 (13,3)	22 (12,4)	4 (21,1)	0,28
Insuficiencia cardíaca, n (%)	15 (7,7)	9 (5,1)	6 (31,6)	<0,01
Cardiopatía isquémica, n (%)	10 (5,1)	8 (4,5)	2 (10,5)	0,25
Ictus previo, n (%)	21 (10,7)	20 (11,3)	1 (5,3)	0,69
Cáncer, n (%)	36 (18,4)	29 (16,4)	7 (36,8)	0,05
Laboratorio				
Hemoglobina (g/dL), media (\pm DE)	13,4 (\pm 2)	13,4 (\pm 1,9)	12,6 (\pm 2,5)	0,12
Proteína C reactiva (mg/L), mediana (P25-P75)	29,7 (11,1-65,0)	29,0 (11,2-59,0)	47,8 (7-151)	0,23
Dímero D >1.000 ng/mL, n (%)	165 (84,2)	149 (87,1)	16 (88,9)	1,00
NT-proBNP >600 ng/L, n (%)	86 (43,9)	73 (48,3)	13 (76,5)	0,04
Selectina P soluble (ng/mL), mediana (P25-P75)	494,6 (460,1-525,2)	495,2 (460,1-525,2)	486,7 (464,0-519,8)	0,61
Características de la embolia pulmonar				
No provocado, n (%)	89 (45,4)	82 (46,3)	7 (36,8)	0,43
Embolia pulmonar central, n (%)	83 (42,3)	79 (44,6)	4 (22,2)	0,08
Escala ESC, n (%)				
Bajo	44 (22,4)	43 (24,3)	1 (5,3)	
Intermedio-bajo	75 (38,3)	67 (37,9)	8 (42,1)	0,18
Intermedio-alto	68 (34,7)	60 (33,9)	8 (42,1)	
Alto	9 (4,6)	7 (4,0)	2 (10,5)	
PAS <90 mmHg, n (%)	11 (5,6)	10 (5,6)	1 (5,6)	1,00
FC >110 lpm, n (%)	42 (21,4)	39 (22,0)	3 (16,7)	0,77
TAPSE <16 mm, n (%)	13 (6,6)	10 (8,9)	3 (42,9)	0,03
Disfunción del VD, n (%)	77 (39,3)	70 (43,2)	7 (53,8)	0,03
Eventos a 30 días				
Mortalidad, n (%)	19 (9,7)	-	-	-
Hemorragia, n (%)	22 (11,2)	-	-	-
Hemorragia grave, n (%)	10 (5,1)	-	-	-

DE: desviación estándar; ESC: *European Society of Cardiology*; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; TAPSE: *Tricuspid AnnularPlane Systolic Excursión*; VD: ventrículo derecho.

Tabla Suplementaria 2. Análisis descriptivo para el subgrupo de pacientes con medición de los niveles de citoquinas.

Variable	Total (n = 191)
Edad (años), media (\pm DE)	68,6 (\pm 17)
Sexo masculino, n (%)	101 (52,9)
Hipertensión, n (%)	95 (49,7)
Diabetes, n (%)	25 (13,1)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	14 (7,3)
Cardiopatía isquémica, n (%)	11 (5,8)
Ictus previo, n (%)	19 (9,9)
Cáncer, n (%)	35 (18,3)
Laboratorio	
Hemoglobina (g/dL), media (\pm DE)	13,3 (\pm 2)
Proteína C reactiva (mg/L), mediana (P25-P75)	31 (12-66)
Dímero D >1.000 ng/mL, n (%)	158 (82,7)
NT-proBNP >600 ng/L, n (%)	81 (42,4)
Interleuquina-1beta (pg/mL), mediana (P25-P75)	2,5 (2,4-2,6)
Interleuquina-6 (pg/mL), mediana (P25-P75)	31,1 (16,6-61,6)
Interleuquina-8 (pg/mL), mediana (P25-P75)	14,0 (7,8-30,6)
Interleuquina-10 (pg/mL), mediana (P25-P75)	2,5 (2,4-5,0)
TNF-alfa (pg/mL), mediana (P25-P75)	6,7 (4,4-9,2)
Características de la embolia pulmonar	
No provocado, n (%)	82 (42,9)
Embolia pulmonar central, n (%)	81 (42,4)
Escala ESC, n (%)	
Bajo	45 (23,6)
Intermedio-bajo	72 (37,7)
Intermedio-alto	65 (34,0)
Alto	9 (4,7)
Presión arterial sistólica <90 mmHg, n (%)	11 (5,8)
Frecuencia cardíaca >110 lpm, n (%)	39 (20,4)
TAPSE <16 mm, n (%)	13 (6,6)
Disfunción del ventrículo derecho, n (%)	71 (37,2)
Eventos a 30 días	
Mortalidad, n (%)	17 (8,9)
Hemorragia, n (%)	17 (8,9)
Hemorragia grave, n (%)	8 (4,2)

DE: desviación estándar; ESC: European Society of Cardiology; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; TNF: factor de necrosis tumoral.

Tabla suplementaria 3. Análisis descriptivo para el subgrupo de pacientes con medición de los niveles de CA-125 y su estratificación según mortalidad.

Variable	Total (n = 164)	Vivos (n = 147)	Muertos (n = 17)	p
Edad (años), media (±DE)	69,8 (±17)	68,6 (±17)	80,1 (±8)	<0,01
Sexo masculino, n (%)	92 (56,1)	82 (55,8)	10 (58,8)	1,00
Hipertensión, n (%)	83 (50,6)	73 (49,7)	10 (58,8)	0,47
Diabetes, n (%)	22 (13,4)	18 (12,2)	4 (23,5)	0,19
Insuficiencia cardíaca, n (%)	14 (8,5)	8 (5,4)	6 (35,3)	<0,01
Cardiopatía isquémica, n (%)	10 (6,1)	8 (5,4)	2 (11,8)	0,30
Ictus previo, n (%)	19 (11,6)	18 (12,2)	1 (5,9)	0,44
Cáncer, n (%)	33 (20,1)	26 (17,7)	7 (41,2)	0,02
Laboratorio				
Hemoglobina (g/dL), media (± DE)	13,3 (±2,0)	13,4 (±1,9)	12,6 (±2,6)	0,14
Proteína C reactiva (mg/L), mediana (P25-P75)	30,8 (11,6-66,0)	30,0 (11,0-59,0)	59,5 (20,0-151,0)	0,01
Dímero D >1.000 ng/mL, n (%)	138 (84,2)	124 (87,3)	14 (87,5)	0,98
NT-proBNP >600 ng/L, n (%)	72 (43,9)	60 (47,2)	12 (80,0)	0,02
CA-125 (U/mL), Mediana (P25-P75)	16,4 (10,3-30,8)	14,9 (10,3-27,5)	35,4 (20,2-108,9)	<0,01
Características de la embolia pulmonar				
No provocado, n (%)	77 (47,0)	71 (48,3)	6 (35,3)	0,31
Embolia pulmonar central, n (%)	69 (42,1)	66 (45,5)	3 (18,8)	0,04
Escala ESC, n (%)				
Bajo	38 (23,2)	37 (25,2)	1 (5,9)	
Intermedio-bajo	64 (39,0)	57 (38,8)	7 (41,2)	0,22
Intermedio-alto	54 (32,9)	46 (31,3)	8 (47,1)	
Alto	8 (4,9)	7 (4,8)	1 (5,9)	
PAS <90 mmHg, n (%)	8 (4,9)	7 (4,8)	1 (5,9)	0,96
FC >110 lpm, n (%)	30 (18,3)	27 (18,4)	3 (17,6)	0,94
TAPSE <16 mm, n (%)	7 (4,3)	5 (5,4)	2 (33,3)	<0,01
Disfunción del VD, n (%)	59 (35,9)	53 (39,6)	6 (50,0)	0,48
Eventos a 30 días				
Mortalidad, n (%)	17 (10,4)	-	-	-
Hemorragia, n (%)	16 (9,6)	-	-	-
Hemorragia grave, n (%)	9 (5,5)	-	-	-

DE: desviación estándar; ESC: *European Society of Cardiology*; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; TAPSE: *Tricuspid AnnularPlane Systolic Excursion*; VD: ventrículo derecho.

Tabla suplementaria 4. Análisis bivariante donde se analizan conjuntamente los niveles de selectina P soluble, citoquinas y CA-125.

Variables	OR*	Mortalidad			p	Hemorragia grave		
		OR*	IC 95%	p		OR*	IC 95%	p
Edad (años)	1,07	1,03	1,10	<0,01	1,03	0,99	1,06	0,14
Sexo (masculino)	0,90	0,36	2,29	0,83	1,72	0,47	6,31	0,41
IMC >30	0,24	0,05	1,11	0,07	6,59	1,28	33,82	0,02
Cáncer	2,82	1,04	7,70	0,04	5,16	1,41	18,96	0,01
PAS <90mmHg	2,01	0,41	9,98	0,39	1,00	-	-	-
FC >110 lpm	0,68	0,19	2,47	0,56	0,40	0,05	3,30	0,40
Disfunción VD	0,64	0,21	1,99	0,44	0,60	0,16	2,33	0,46
TAPSE <16mm	7,23	1,50	39,76	0,01	1,70	0,18	15,90	0,64
EP central	0,32	0,11	1,01	0,06	0,32	0,07	1,54	0,15
PCR >49 mg/L	2,11	0,83	5,36	0,12	1,31	0,36	4,84	0,68
Hb <12g/dL	2,55	0,99	6,56	0,05	4,60	1,24	17,04	0,02
Dímero D ng/mL	1,30	0,28	6,00	0,74	1,36	0,16	11,27	0,78
BNP** >600 ng/dL	3,58	1,11	11,43	0,03	3,63	0,73	18,10	0,12
PESIs	11,2	1,45	85,75	0,02	2,11	0,43	10,27	0,35
Selectina Ps ng/mL	1,00	0,99	1,01	0,55	1,00	0,99	1,01	0,55
IL-1b >5,2 pg/mL	6,53	2,28	17,74	<0,01	3,97	0,88	17,79	0,08
IL-6 >50 pg/mL	4,06	1,50	10,95	<0,01	2,01	0,50	8,68	0,31
IL-8 >40 pg/mL	10,2	3,44	30,17	<0,01	14,3	2,74	74,65	<0,01
IL-10 >10 pg/mL	8,28	2,79	24,52	<0,01	0,94	0,11	8,03	0,95
TNFa >8,5 pg/mL	4,20	1,44	12,27	<0,01	5,88	1,10	31,47	0,04
CA-125 >20 U/mL	6,12	1,89	19,80	<0,01	1,27	0,33	4,93	0,73

*Odds ratio cruda. **BNP hace referencia a NT-proBNP.

CA-125: antígeno carbohidratado 125; EP: embolia pulmonar; FC: frecuencia cardíaca; Hb: hemoglobina; IC: intervalo de confianza; IL: interleuquina; IMC: índice de masa corporal; Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; PAS: presión arterial sistólica; PESIs: *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*; VD. Ventrículo derecho; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; TNFa: factor de necrosis tumoral alfa.

Publicaciones en revistas

Artículo 1.

“Evaluation of soluble P-selectin as a predictive biomarker in acute symptomatic pulmonary embolism: Insights from a prospective observational study”.

Oblitas CM, Demelo-Rodríguez P, López-Rubio M, Lago-Rodríguez MO, García-Gámiz M, Zamora-Trillo A, Alvarez-Sala Walther LA, García-Martínez R, Galeano-Valle F.

Eur J Haematol. Volume 113. Pages 201-207, 2024

DOI: 10.1111/ejh.14218. Epub



Evaluation of soluble P-selectin as a predictive biomarker in acute symptomatic pulmonary embolism: Insights from a prospective observational study

Crhistian-Mario Oblitas^{1,2,3} | Pablo Demelo-Rodríguez^{1,2,3} |
Marina López-Rubio^{1,2,3} | Marta-Olimpia Lago-Rodríguez^{1,2,3} |
Mercedes García-Gámiz⁴ | Angielys Zamora-Trillo⁴ |
Luis-Antonio Alvarez-Sala Walther^{1,2,3} | Rita García-Martínez^{1,2} |
Francisco Galeano-Valle^{1,2,3}

¹Venous Thromboembolism Unit, Internal Medicine Department, General University Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²School of Medicine, University Complutense of Madrid, Madrid, Spain

³Lipids and Cardiovascular Risk Unit, Sanitary Research Institute Gregorio Marañón, Madrid, Spain

⁴Department of Clinical Biochemistry, General University Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Correspondence

Pablo Demelo-Rodríguez, Venous Thromboembolism Unit, Internal Medicine Department, General University Hospital Gregorio Marañón, C/. Doctor Esquerdo, 46, 28007, Madrid, Spain.
Email: pbdemelo@hotmail.com

Funding information

Fundación Eugenio Rodríguez Pascual

Abstract

Background: Soluble P-selectin (sP-selectin) has been proposed as a potential biomarker for venous thromboembolism (VTE) diagnosis with interesting results. However, its role in predicting early mortality in pulmonary embolism (PE) remains unexplored.

Methods: This observational, prospective, single-center study enrolled consecutive patients aged 18 or older with confirmed acute symptomatic PE and no prior anticoagulation. The study aims to assess the prognostic capacity of sP-selectin measured at the time of PE diagnosis for short-term mortality and major bleeding.

Results: A total of 196 patients, with a mean age of 69.1 years (SD 17), were included, of whom 52.6% were male. Within 30 days, 9.7% of patients ($n = 19$) died, and 5.1% ($n = 10$) suffered major bleeding. PE risk stratification revealed 4.6% ($n = 9$) with high-risk PE, 34.7% ($n = 68$) with intermediate-high-risk PE, 38.3% ($n = 75$) with intermediate-low-risk PE, and 22.5% ($n = 44$) with low-risk PE according to the European Society of Cardiology score. Mean plasma sP-selectin levels were comparable between survivors and non-survivors (489.7 ng/mL \pm 63 vs. 497.3 ng/mL \pm 51; $p = .9$). The ROC curve for 30-day all-cause mortality and major bleeding yielded an AUC of 0.49 (95% CI 0.36–0.63) and 0.46 (95% CI 0.24–0.68), respectively. Multivariate and survival analyses were precluded due to lack of significance.

Conclusions: sP-selectin was not useful for predicting short-term mortality or major bleeding in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Further studies are required to clarify the role of sP-selectin in VTE, particularly in prognosticating PE outcomes.

**KEYWORDS**

biomarkers, bleeding, mortality, pulmonary embolism, soluble P-selectin, venous thromboembolism

Novelty Statements**What is the new aspect of your work?**

In contrast to existing evidence on sP-selectin, our study marks the first attempt to evaluate this biomarker specifically in relation to mortality and major bleeding in acute pulmonary embolism.

What is the central finding of your work?

The results of our study suggest that sP-selectin may not serve a substantial role in predicting prognosis for patients with PE, adding valuable insights to the clinical understanding of this biomarker.

What is (or could be) the specific clinical relevance of your work?

While our study sheds light on the limited utility of sP-selectin for pulmonary embolism prognosis, we acknowledge the need for further multicenter studies to affirm this finding and delve deeper into the role of sP-selectin in venous thromboembolism.

1 | INTRODUCTION

Pulmonary embolism (PE) stands as the primary cause of mortality attributed to venous thromboembolism (VTE), ranking third in overall cardiovascular mortality. The global incidence of VTE is estimated at 1–2 cases per 1000 person-years, while the incidence of a first thrombotic event in a cancer patient ranges from 3% to 15% depending on the type of cancer.¹ Despite the diagnostic reliance on imaging methods, particularly for PE, its confirmation remains challenging, with 10% of suspected PE cases in the United States leading to a confirmed diagnosis. In-hospital mortality associated with PE hovers around 14%, escalating to approximately 20% at the three-month mark.² Furthermore, the risk of VTE recurrence, despite proper anticoagulant treatment, varies from <5% to >30%, with cancer patients experiencing the highest rates.^{1–4} Initial-phase anticoagulant treatment is recommended for a minimum of 3 months for all acute VTE patients.^{4,5} The most significant side effect of anticoagulant therapy is bleeding, which can be fatal,⁶ and the highest risk occurs during the first 7 days of treatment.⁷ Early major bleeding associated with PE has not decreased in recent years, occurring in 3%–4% of cases.⁸ However, the risk of bleeding also depends on the anticoagulant treatment: direct oral anticoagulants (DOACs) have a lower risk of major, fatal, and intracranial bleeding when compared to vitamin K-antagonists.^{9,10}

P-selectin, a member of the lectin family involved in cell adhesion, is present in the alpha granules of platelets and Weibel–Palade bodies of endothelial cells. Elevated p-selectin expression on cell surfaces is associated with inflammatory, thrombotic, and cancer-metastasis-related phenomena. Playing a crucial role in immune thrombosis, P-selectin contributes to leukocyte and platelet

adhesion.^{11–14} Various studies have linked increased soluble P-selectin (sP-selectin) levels to VTE development compared to healthy individuals. However, sP-selectin levels are influenced by anti-coagulant treatment,^{12,14,15} and specific polymorphisms might confer an increased risk of VTE.¹⁶

Despite these findings, the potential prognostic role of sP-selectin in predicting mortality or bleeding in patients with acute PE remains unexplored. This study aims to assess whether elevated soluble P-selectin plasma levels in patients with acute symptomatic PE can reliably predict mortality or major bleeding within the first 30 days.

2 | METHODS**2.1 | Study design**

This study follows an observational, prospective, and single-center design. From April 22, 2021, until September 3, 2022, we enrolled all consecutive patients diagnosed with acute symptomatic PE in the Emergency Room of a third-level hospital confirmed through objective imaging tests, including computed tomography pulmonary angiography, or scintigraphy. Plasma soluble P-selectin levels were measured as a single determination at the time of PE diagnosis, regardless of the medical decision of hospitalization or early discharge. Inclusion criteria comprised patients aged 18 or older with confirmed acute symptomatic PE, with or without concomitant deep vein thrombosis, and no prior anticoagulant therapy. Incidental or asymptomatic PE cases were excluded. During follow-up, one patient did not attend the consultation at 90 days; however, information was taken from electronic medical records, and no events were registered at 90 days.



2.2 | Outcomes

The primary outcome was the prognostic capacity of sP-selectin in predicting 30-day all-cause mortality, while the secondary outcome focused on its predictive capacity for 30-day major bleeding events. Major bleeding was defined as requiring transfusion of 2 or more units of blood, occurring at a critical site, or contributing to death.¹⁷

2.3 | Sample collection and handling

Whole blood samples were collected into 3.2% sodium citrate tubes and centrifuged immediately after collection (at $1700 \times g$ at 4°C for 15 min) before being stored in two aliquots at -20° , from patients with acute symptomatic PE at the time of diagnosis and before any anticoagulation dosing. Prior to analysis, the samples were completely thawed and vortexed at low speed. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was conducted for the quantitative detection of both natural and recombinant human p-selectin, using the DRG International reagent and the DSX[®] automatic ELISA kit. Samples were diluted 1:10 (10 μL sample + 90 μL sample diluent) and were multiplied by the dilution factor ($\times 10$), according to the protocol established by the manufacturer. The established detection limit of sP-selectin was 0.20 ng/mL. The wavelength of measurement of the results was 450 nm.

2.4 | Statistical analysis

Categorical data were reported as proportions, and continuous data as means with standard deviation (SD) or medians with inter-quartile range, depending on normality. Student *t*-test and analysis of variance were used for normally distributed variables. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used for non-normally distributed variables. The Kaplan-Meier estimator was performed for event visualization. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis determined the predictive capacity of sP-selectin, with Youden determining the optimal cut-off. Bivariate logistic regression calculated crude odds ratios (OR), while multivariate logistic regression assessed independent association with variables significant in the bivariate analysis (adjusted OR). A correlation analysis for sP-selectin and other variables was performed using Spearman's rho correlation coefficient. All tests were two-sided, and the level of statistical significance was set at 0.05. Statistical analysis was carried out using STATA software (v14.2).

2.5 | Ethical considerations

This study received approval from the local Ethics Committee. Informed consent was obtained from all enrolled patients, ensuring they were provided with comprehensive information regarding the study's purpose and potential risks. Patient data were anonymized to protect their privacy.

3 | RESULTS

Out of a total of 197 patients who met the inclusion criteria, only one patient refused to enroll in the study. The study cohort included 196 consecutive patients, with a mean age of 69.1 years (SD 17), and 52.6% of them were male. Eighty-two patients (41.8%) exhibited involvement of the trunk of the pulmonary artery or its main branches and 77 patients (39.3%) presented right ventricular (RV) dysfunction. Within the entire sample, 89 patients (45.4%) had no identifiable provoking factors, while 36 patients (18.4%) had associated cancer. High-risk PE was identified in 11 patients (5.6%), while 66 patients (33.7%) had intermediate-high-risk PE, 75 patients (38.3%) had intermediate-low-risk PE, and 44 patients (22.5%) had low-risk PE according to the European Society of Cardiology (ESC) score. Over the course of 30 days, 19 patients (9.7%) died, and 10 patients (5.1%) suffered major bleeding. The baseline clinical and laboratory characteristics are outlined in Table 1.

Regarding survivors and non-survivors there were no differences in male sex (52.5% vs. 52.6%; $p = 1.00$) and comorbidities; however, significant differences were found for mean age (68 vs. 80 years; $p < .01$), heart failure (5.1% vs. 31.6%; $p < .01$), cancer (16.4% vs. 36.8%; $p = .05$), RV dysfunction (43.2% vs. 53.8%; $p = .03$), and median NT-pro-BNP ng/L value (562 vs. 2833 ng/L; $p < .01$), among others. Detailed information is presented in 1. No statistically significant difference in mean plasma levels of sP-selectin was observed between survivors and non-survivors (495.2 [460.1–525.2] ng/mL vs. 486.7 [464.0–519.8] ng/mL; $p = .91$). Additionally, there was no statistical significance when comparing levels of sP-selectin for other variables such as the presence or absence of RV dysfunction (498.4 [459.8–525.6] ng/mL vs. 486.6 ng/mL [454.4–522.0]; $p = .72$), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) below or above 16 mm (514.8 [482.9–552.9] ng/mL vs. 493.2 ng/mL [454.4–525.5]; $p = .16$), NT-proBNP above or below 600 ng/L (495.1 [463.2–526.8] ng/mL vs. 494.3 ng/mL [454.4–523.1]; $p = .52$), the presence or absence of cancer (503.2 [466.2–525.3] ng/mL vs. 492.3 ng/mL [457.4–524.3]; $p = .61$), or provoked versus unprovoked VTE event (500.4 [474.5–525.5] ng/mL vs. 488.4 ng/mL [444.9–523.4]; $p = .21$). Statistical significance was only found when comparing sP-selectin levels of low-risk PE vs. non-low-risk PE according to the ESC score (483.0 [452.4–509.0] ng/mL vs. 504.9 ng/mL [463.5.9–527.4]; $p = .03$); but not when comparing high-risk PE vs non-high-risk PE from the ESC score (505.2 [480.6–553.0] ng/mL vs. 493.9 ng/mL [459.9–524.9]; $p = .55$). No correlation was found between sP-selectin levels and D-dimer levels, NT-proBNP levels, TAPSE, heart rate, or C-reactive protein levels (Spearman's rho for all these variables below 0.2 with a p -value $> .05$ for all comparisons).

The ROC curve analysis for the prediction of 30-day all-cause mortality yielded an area under the curve (AUC) of 0.49 (95% CI 0.36–0.63), and for 30-day major bleeding, the AUC was 0.46 (95% CI 0.24–0.68) (Figure 1). In bivariate analysis, treating sP-selectin as a continuous variable showed no significant association with either mortality (crude OR 1.00; 95% CI 0.99–1.01; $p = .55$) or major bleeding (crude OR 0.99; 95% CI 0.98–1.01; $p = .55$) (Table 2).

TABLE 1 Demographic, clinical, and laboratory characteristics in our population.

Variable	Total (n = 196)	Survivors (n = 177)	Non-survivors (n = 19)	p-value
Age, years (mean, SD)	69.1 (±17)	67.9 (±17)	80 (±9)	<.01
Sex male, n (%)	103 (52.6)	93 (52.5)	10 (52.6)	1
BMI, kg/m ² (mean, SD)	28.7 (±7)	28.9 (±7.3)	26.3 (±3.7)	.16
Hypertension, n (%)	99 (50.1)	87 (49.2)	12 (63.2)	.34
Diabetes, n (%)	26 (13.3)	22 (12.4)	4 (21.1)	.28
Heart failure, n (%)	15 (7.7)	9 (5.1)	6 (31.6)	<.01
Myocardial infarction, n (%)	10 (5.1)	8 (4.5)	2 (10.5)	.25
Stroke, n (%)	21 (10.7)	20 (11.3)	1 (5.3)	.69
Cancer, n (%)	36 (18.4)	29 (16.4)	7 (36.8)	.05
SBP, (median, P25–P75)	127 (113–142)	129 (115–143)	119 (99–135)	.09
SBP <90 mmHg, n (%)	11 (5.6)	10 (5.6)	1 (5.6)	1
Heart rate, (median, P25–P75)	95 (79–110)	96 (79–110)	88 (80–98)	.29
Heart rate >110 bpm, n (%)	42 (21.4)	39 (22.0)	3 (16.7)	.77
TAPSE, (median, P25–P75)	20 (18–23)	20 (18–23)	16 (13–19)	.02
TAPSE <16 mm, n (%)	13 (6.6)	10 (8.9)	3 (42.9)	.03
RV dysfunction, n (%)	77 (39.3)	70 (43.2)	7 (53.8)	.03
Laboratory findings				
Hemoglobin, g/dL (median, P25–P75)	13.4 (11.9–14.8)	13.4 (12.2–14.8)	12.9 (10.6–14.2)	.12
Leukocytes, ×1000 μL ⁻¹ (median, P25–P75)	9.6 (7.7–12.1)	9.2 (7.5–11.7)	10.7 (9.2–16.7)	.03
Platelets, ×1000 μL ⁻¹ (median, P25–P75)	212 (168–263)	211 (168–262)	236 (165–287)	.51
CRP, mg/L (median, P25–P75)	29.7 (11.1–65.0)	29.0 (11.2–59.0)	47.8 (7–151)	.23
CRP >49 mg/L, n (%)	64 (32.7)	55 (31.8)	9 (47.4)	.20
D-dimer, ng/mL (median, P25–P75)	2532 (1346–5793)	2532 (1342–6000)	2427 (1467–3566)	.9
D-dimer >999 ng/mL, n (%)	165 (84.2)	149 (87.1)	16 (88.9)	1
NT-proBNP ng/mL (median, P25–P75)	667 (210–2830)	562 (186–2311)	2833 (709–9497)	<.01
NT-proBNP >600 ng/L, n (%)	86 (43.9)	73 (48.3)	13 (76.5)	.04
sP-selectin, ng/mL (median, P25–P75)	494.6 (460.1–525.2)	495.2 (460.1–525.2)	486.7 (464.0–519.8)	.61
Outcomes				
Mortality, n (%)	19 (9.7)	-	-	-

Abbreviations: BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; NT-proBNP, N-terminal pro brain natriuretic peptide; PE, pulmonary embolism; RV, right ventricle; sP-selectin, soluble P-selectin; SBP, systolic blood pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

4 | DISCUSSION

Over the past decades, sP-selectin has emerged as a potential biomarker for VTE diagnosis, yielding interesting results. However, its role in predicting early mortality in acute symptomatic PE remains unexplored. Previous studies have investigated the diagnostic utility of P-selectin in patients with VTE, including its diagnostic efficacy in symptomatic patients and its predictive ability for VTE in high-risk individuals (such as those with cancer).

Gremmel et al.,¹⁵ observed elevated sP-selectin levels in patients with unprovoked DVT compared to healthy controls, with subsequent reductions after anticoagulant therapy. Mosevoll et al.,¹⁸ evaluated 43 potential biomarkers in 169 patients with suspected DVT, finding that patients with DVT had significantly higher P-selectin levels. The CATS study enrolled 687 cancer patients with a 2-year follow-up,

measuring sP-selectin plasma levels at the time of cancer diagnosis. Patients with levels above the 75th percentile (sP-selectin >53.1 ng/mL) had a higher risk of developing VTE (HR 2.6; 95% CI 1.4–4.9; $p = .003$).¹² Ramacciotti et al.,¹⁹ evaluated the diagnostic capacity of sP-selectin, D-dimer, and Wells score in 178 patients with suspected DVT, finding that sP-selectin levels were higher in those with confirmed DVT. Besides, a meta-analysis with 11 studies that included 586 patients with VTE and 1843 controls found a significant association in patients with VTE (OR 2.89; 95% CI 2.31–3.61).²⁰

Conversely, other studies found no diagnostic utility for this sP-selectin. Elmoamy et al.,²¹ prospectively evaluated 171 patients with hematological malignancy, finding no differences in sP-selectin levels between those who did or did not develop VTE. Khorana et al.,²² also reported no association between sP-selectin levels and recurrence of VTE in a cohort of 900 patients with VTE and cancer. Swamy et al.,²³

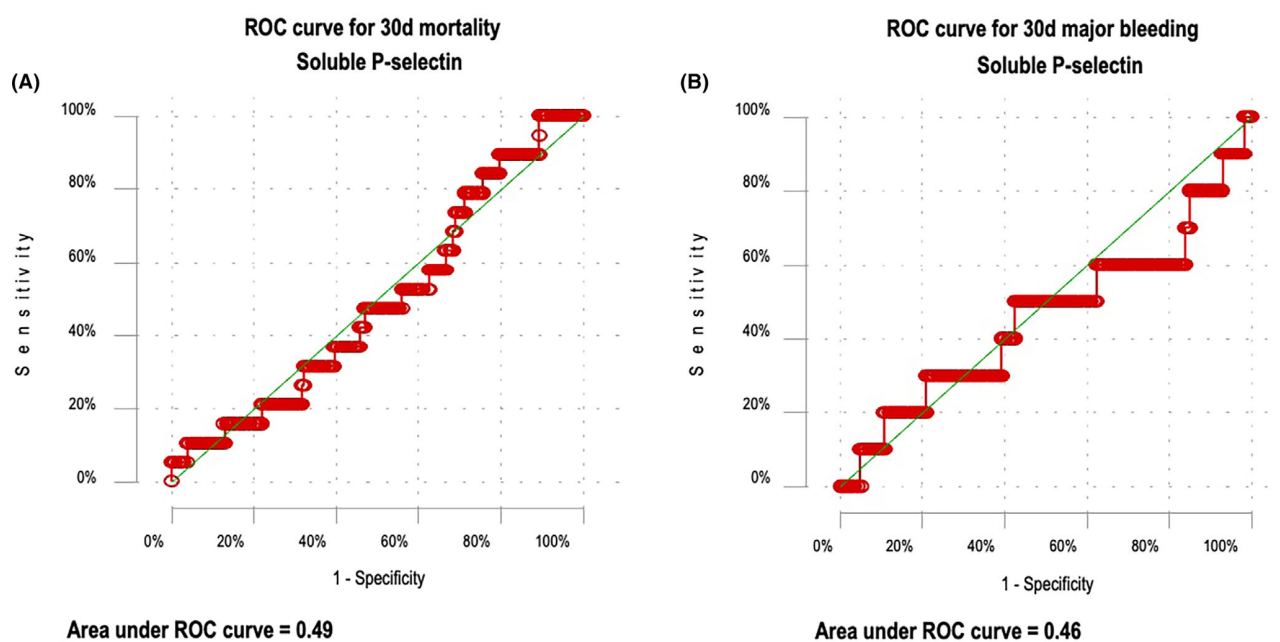


FIGURE 1 The ROC curve illustrates the predictive capacity of soluble P-selectin with an area under the curve of 0.49 (95% CI, 0.36–0.63) for 30-day mortality (Panel A) and 0.46 (95% CI, 0.24–0.68) for 30-day major bleeding (Panel B).

TABLE 2 Bivariate logistic regression analysis for 30-day mortality.

Variables	OR	95% CI		p value
	30-day Mortality			
Age	1.1	1.03	1.11	0.001
Sex	0.91	0.36	2.29	0.83
Cancer	2.82	1.04	7.7	0.04
SBP <90 mmHg	2.01	0.41	9.98	0.39
Heart rate >110 bpm	0.68	0.19	2.47	0.56
RV dysfunction	0.64	0.21	1.99	0.44
TAPSE <16 mm	7.73	1.5	39.76	0.01
CRP >49 mg/L	2.11	0.83	5.36	0.12
D-dimer >1000 ng/mL	1.3	0.28	6.00	0.74
NT-proBNP >600 ng/L	3.56	1.11	11.43	0.03
Creatinine >1.5 mg/dL	2.94	1.03	8.45	0.04
sP-selectin (continuous)	1.00	0.99	1.01	0.55

Abbreviations: CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; OR, odds ratio; PE, pulmonary embolism; RV, right ventricle; SBP, systolic blood pressure; sP-selectin, soluble P-selectin; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

performed a nested case-control study in 415 cases with VTE and 843 controls and evaluated the risk of incidental VTE according to P-selectin levels seeing no association. Recently, Bouman et al.,²⁴ found no differences in sP-selectin levels between post-thrombotic syndrome patients and healthy controls.

Despite these diagnostic insights, the prognostic role of sP-selectin in VTE, especially in acute PE, is underexplored. Chung et al.²⁵ found that sP-selectin was inversely correlated with RV dysfunction in patients with PE. Ongoing efforts aim to incorporate sP-selectin into risk prediction scores for cancer-related VTE.^{26,27}

This study is the inaugural examination of sP-selectin's prognostic capacity in patients with acute symptomatic PE, conducted in real clinical setting. Results revealed no correlation between sP-selectin levels and 30-day mortality (crude OR 1.00; 95% CI 0.99–1.01) with an AUC of 0.49 (95% CI 0.36–0.63), or major bleeding (crude OR 0.99; 95% CI 0.98–1.01) with an AUC of 0.46 (95% CI 0.24–0.68). Due to this lack of significance and association in bivariate and ROC analysis, the multivariate and survival analyses for sP-selectin could not be performed. Hence, our results suggest that sP-selectin measured at the time of PE diagnosis might be a useless biomarker in predicting short-term serious adverse events in patients with acute symptomatic PE.

The relationship between inflammatory biomarkers and bleeding risk has been poorly studied.¹¹ A previous study from our research group found out that patients with PE and elevated CRP levels had a higher risk of bleeding and the risk of major bleeding.²⁸ However, another study found no association between CRP levels and bleeding at 12 months of follow-up in VTE patients.²⁹ In our study, there was no relation between sP selectin levels and bleeding risk in PE patients.

The present study is subject to some limitations. First, the relatively small sample size and the single-center design might affect generalizability. Second, a lack of comparable prognostic studies hinders direct comparison in terms of mortality in acute PE. Third, levels of sP-selectin were measured only once at diagnosis, thus precluding the



determination of potential variations during hospitalization or within the initial 30 days. On the other hand, the study presents several strengths. First, despite the sample size, it offers insights from patients encountered in real clinical practice. Second, all samples were collected at the time of PE diagnosis, before the administration of anticoagulant treatment. Third, this study stands as the pioneering perspective assessing sP-selectin for major outcomes within a high morbidity and mortality entity.

5 | CONCLUSION

In a cohort of patients with acute symptomatic PE, soluble P-selectin was not useful for predicting short-term mortality or major bleeding. Further studies are required to clarify the real role of sP-selectin in VTE, in particular for prognosis in the setting of acute symptomatic PE.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

CMO: Visualization, Writing the original draft, Data curation, Investigation, Methodology, Writing—review and editing. **PDR:** Funding acquisition, Methodology, Project administration, Data curation, Investigation, Visualization, Supervision, Writing—review and editing. **MOLR:** Formal analysis, Methodology, Writing—review and editing. **MLR:** Formal analysis, Methodology, Writing—review and editing. **MGG:** Investigation and laboratory analysis, Writing—review and editing. **AZT:** Investigation and laboratory analysis, Writing—review and editing. **LAASW:** Funding acquisition, Methodology, Project administration, Investigation, Supervision, Writing—review and editing. **RGM:** Funding acquisition, Methodology, Project administration, Investigation, Supervision, Writing—review and editing. **FGV:** Funding acquisition, Methodology, Formal analysis, Investigation, Writing—review and editing.

FUNDING INFORMATION

This work has been funded thanks to a research grant provided by the Eugenio Rodríguez Pascual Foundation in December 2021.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

No conflicts of interest are declared.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Christian-Mario Oblitas  <https://orcid.org/0000-0002-4731-749X>

Pablo Demelo-Rodríguez  <https://orcid.org/0000-0002-3096-4711>

Marina López-Rubio  <https://orcid.org/0000-0001-8627-304X>

Francisco Galeano-Valle  <https://orcid.org/0000-0003-1321-6866>

REFERENCES

- Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398:64-77.
- Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute pulmonary embolism: a review. *JAMA*. 2022;328(13):1336-1345.
- Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Salzano A, et al. Pulmonary embolism: a practical guide for the busy clinician. *Heart Fail Clin*. 2020;16(3):317-330.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647.
- Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-352.
- Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):789-796.
- Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J*. 2015;45(1):201-210.
- Morillo R, Jiménez D, Aibar MÁ, et al. RIETE investigators DVT management and outcome trends, 2001 to 2014. *Chest*. 2016;150(2):374-383.
- Chai-Adisakopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(15):2450-2458.
- Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Del Toro-Cervera J. Comparison between characteristics of patients with venous thromboembolism treated with direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a single-center prospective study. *Med Clin*. 2020;155(3):131-132.
- Galeano-Valle F, Ordieres-Ortega L, Oblitas CM, del -Toro-Cervera J, Alvarez-Sala-Walther L, Demelo-Rodríguez P. Inflammatory biomarkers in the short-term prognosis of venous thromboembolism: a narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:2627.
- Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna cancer and thrombosis study (CATS). *Blood*. 2008;112:2703-2708.
- Wagner DD, Heger LA. Thrombin inflammation: from atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42:1103-1112.
- Gross PL. Soluble P-selectin is the smoke, not the fire. *Blood*. 2017;130:101-102.
- Gremmel T, Ay C, Seidinger D, Pabinger I, Panzer S, Koppensteiner R. Soluble p-selectin, D-dimer, and high-sensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. *J Vasc Surg*. 2011;54:48S-55S.
- Ay C, Jungbauer LV, Sailer T, et al. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant. *Clin Chem*. 2007;53:1235-1243.
- Schulman S, Kearon C. Subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-694.
- Mosevoll KA, Lindas R, Tvedt TH, et al. Altered plasma levels of cytokines, soluble adhesion molecules and matrix metalloproteinases in venous thrombosis. *Thromb Res*. 2015;136:30-39.
- Ramacciotti E, Blackburn S, Hawley AE, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17:425-431.



20. Antonopoulos CN, Sfyroeras GS, Kakisis JD, Moulakakis KG, Liapis CD. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2014;133:17-24.
21. Elmoamly S, Mattar M, Yacoub MF, Afif A. Can biomarkers of coagulation, platelet activation, and inflammation predict venous thromboembolism in patients with Haematological malignancies? *Acta Haematol.* 2019;141:245-253.
22. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tissue factor as a predictor of recurrent venous thromboembolism in malignancy: biomarker analyses of the CATCH trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1078-1085.
23. Swamy S, Ueland T, Hansen JB, Snir O, Brækkan SK. Plasma levels of P-selectin and future risk of incident venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2023;21:2451-2460.
24. Bouman AC, Cheung YW, Spronk HM, et al. Biomarkers for post thrombotic syndrome: a case-control study. *Thromb Res.* 2014;134:369-375.
25. Chung T, Connor D, Joseph J, et al. Platelet activation in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2007;5:918-924.
26. Castellón Rubio VE, Segura PP, Muñoz A, Farré AL, Ruiz LC, Lorente JA. High plasma levels of soluble P-selectin and factor VIII predict venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients: the thrombo-Nscl risk score. *Thromb Res.* 2020;196:349-354.
27. Shaw JR, Kumar V, Mallick R, et al. Biomarker-enhanced VTE risk stratification in ambulatory patients with cancer. *Thromb Res.* 2020;196:437-443.
28. Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Marcelo-Ayala A, et al. C-reactive protein level predicts 30-day mortality and bleeding in patients with venous thromboembolism: a prospective single-center study. *Med Clin.* 2020;155(2):51-56.
29. Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, et al. Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters. *An Med Interna.* 2006;23(3):105-110.

How to cite this article: Oblitas C-M, Demelo-Rodríguez P, López-Rubio M, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a predictive biomarker in acute symptomatic pulmonary embolism: Insights from a prospective observational study. *Eur J Haematol.* 2024;113(2):201-207. doi:[10.1111/ejh.14218](https://doi.org/10.1111/ejh.14218)

Artículo 2.

“The Potential Role of CA-125 as a Biomarker for Short-Term Mortality Risk in Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism”

Oblitas CM, Galeano-Valle F, Lago-Rodríguez MO, López-Rubio M, Baltasar-Corral J, García-Gámiz M, Zamora-Trillo A, Alvarez-Sala Walther LA, Demelo-Rodríguez P.

J Clin Med. Volume 13. Pages 3061-3070, 2024.

DOI: 10.3390/jcm13123601.

Article

The Potential Role of CA-125 as a Biomarker for Short-Term Mortality Risk in Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism

Christian-Mario Oblitas^{1,2,3}, Francisco Galeano-Valle^{1,2,3,*}, Marta-Olimpia Lago-Rodríguez^{1,2,3}, Marina López-Rubio^{1,2,3}, Jesús Baltasar-Corral¹, Mercedes García-Gámiz⁴, Angielys Zamora-Trillo⁴, Luis-Antonio Alvarez-Sala Walther^{1,2,3} and Pablo Demelo-Rodríguez^{1,2,3}

¹ Venous Thromboembolism Unit, Internal Medicine Department, General University Hospital Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain; crhastian.cao@gmail.com (C.-M.O.); mlagorodr@gmail.com (M.-O.L.-R.); marinalopezrubio@outlook.com (M.L.-R.); jesusbaltasarcorral@gmail.com (J.B.-C.); lalvarezsalaw@gmail.com (L.-A.A.-S.W.); pbdemelo@hotmail.com (P.D.-R.)

² School of Medicine, University Complutense of Madrid, 28007 Madrid, Spain

³ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain

⁴ Department of Clinical Biochemistry, General University Hospital Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain; mggamiz@salud.madrid.org (M.G.-G.); dra.angie62@gmail.com (A.Z.-T.)

* Correspondence: paco.galeano.valle@gmail.com; Tel.: +34-915868000

Abstract: Background: Antigen carbohydrate 125 (CA-125) is a complex glycoprotein extensively studied as a prognostic biomarker in heart failure, yet its potential role in the short-term prognosis of an acute pulmonary embolism (PE) remains unexplored. **Methods:** In this observational, prospective, single-center study, consecutive patients aged 18 and older with a confirmed acute symptomatic PE and no history of prior anticoagulant therapy were enrolled. Primary and secondary objectives aimed to assess the prognostic capacity of CA-125 at PE diagnosis for 30-day mortality and major bleeding, respectively. **Results:** A total of 164 patients were included (mean age 69.8 years, SD 17), with 56.1% being male. Within 30 days, 17 patients (10.4%) died and 9 patients (5.5%) suffered major bleeding. ROC curve analysis for 30-day mortality yielded an area under the curve of 0.69 (95% CI 0.53–0.85) with an optimal CA-125 cut-off point of 20 U/mL and a negative predictive value of 96%. Multivariate analysis revealed a significant association between CA-125 levels exceeding 20 U/mL and 30-day mortality (adjusted odds ratio 4.95; 95% CI 1.61–15.2) after adjusting for age, cancer, NT-proBNP > 600 ng/mL, and the simplified pulmonary embolism severity index score. Survival analysis for 30-day mortality exhibited a hazard ratio of 5.47 (95% CI 1.78–16.8). No association between CA-125 levels and 30-day major bleeding was found. **Conclusions:** CA-125 emerges as a promising surrogate biomarker for short-term mortality prediction in an acute symptomatic PE. Future investigations should explore the integration of CA-125 into PE mortality prediction scores to enhance the prognostic accuracy in this patient population.

Keywords: bleeding; CA-125; mortality; pulmonary embolism; venous thromboembolism



Citation: Oblitas, C.-M.; Galeano-Valle, F.; Lago-Rodríguez, M.-O.; López-Rubio, M.; Baltasar-Corral, J.; García-Gámiz, M.; Zamora-Trillo, A.; Alvarez-Sala Walther, L.-A.; Demelo-Rodríguez, P. The Potential Role of CA-125 as a Biomarker for Short-Term Mortality Risk in Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 3601. <https://doi.org/10.3390/jcm13123601>

Academic Editor: Luca Spiezia

Received: 7 May 2024

Revised: 11 June 2024

Accepted: 18 June 2024

Published: 20 June 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

A venous thromboembolism (VTE) represents a chronic condition associated with a potentially significant burden of mortality and morbidity, ranking as the third cause of vascular diseases, following ischemic heart disease and cerebrovascular disease. This high burden is mainly attributed to a pulmonary embolism (PE) [1,2]. Over the past two decades, the incidence of PEs has doubled, increasing from 62 to 120 cases per 100,000 persons/year. This rise can be attributed to improved diagnostic techniques capable of detecting thrombosis in small vessels, as well as the identification of low-risk and incidental PE cases. Furthermore, age plays a substantial role in PE incidence, with

individuals aged over 75 facing a sevenfold higher risk compared to those under 50 (450 vs. 50 cases per 100,000 persons/year) [1–5].

The development of VTE results from a complex interplay of environmental factors such as infections, cancer, and medical devices, among others, and intrinsic risk, whether hereditary or acquired. This intricate process involves the key components of Virchow's triad, encompassing venous stasis, endothelial damage, and hypercoagulable states. Despite significant progress in our understanding of VTE, unraveling the underlying molecular mechanisms remains an ongoing challenge [1,2,4,6].

After the diagnosis of PE, assessing prognosis stratification in patients becomes essential, with particular attention to evaluating the hemodynamic state. Hemodynamically unstable or high-risk PE is defined as the presentation in the form of cardiorespiratory arrest, persistent arterial hypotension (systolic blood pressure [SBP] < 90 mmHg or a drop in SBP \geq 40 mmHg for a period > 15 min in the absence of de novo arrhythmias, hypovolemia, or sepsis), or the presence of obstructive shock. This clinical presentation carries the highest risk for short-term mortality, and the treatment of choice is pharmacological fibrinolysis unless contraindicated. On the other hand, hemodynamically stable PEs with right-heart dysfunction (identified through CT angiography or an echocardiogram) and/or elevated cardiac biomarkers (high-sensitivity troponin, NT-proBNP) are categorized as intermediate-risk PEs according to the European Society of Cardiology (ESC) 2019 score. However, these patients constitute a heterogeneous group with varying prognoses in real-life scenarios. Therefore, there is a pressing need to explore new biomarkers for improved and precise risk stratification in clinical practice [2–5,7–9].

Antigen carbohydrate 125 (CA125), also known as cancer antigen 125 or the mucin 16 protein, has been widely utilized as a prognostic biomarker for ovarian cancer, but it is also elevated in other malignant entities (breast cancer, mesotheliomas, non-Hodgkin lymphomas, or leiomyosarcomas) as well as benign conditions such as heart failure (HF), chronic liver disease, tuberculosis, among others. Additionally, it appears to have an immunomodulatory role in different immune cells, primarily natural-killer lymphocytes, potentially contributing to the immunological tolerance of the mother during fetal implantation [10,11]. CA125 consists of three domains: a heavily glycosylated large N-terminal domain, a tandem repeat domain (serine, threonine, and proline) interspersed with the sea urchin sperm protein, the enterokinase and agrin (SEA) domain, and a C-terminal domain. CA125 is synthesized in mesothelial cells of the peritoneum, pleura, and pericardium in response to various stimuli, including inflammation, congestion states, and water overload, among others [9,10,12,13]. CA 125 exhibits a prolonged half-life, measured in weeks, and does not appear to be significantly influenced by age or kidney function. While its exact pathophysiology remains incompletely understood, recent research suggests a potential role as a prognostic biomarker in acute or chronic HF. This association is linked to hemodynamic changes (alterations in the cardiac cavity volume or pressure) and the inflammatory state proposed in this condition, which correlates with the presence of proinflammatory cytokines (IL-1, TNF alpha, IL-6, among others). Moreover, these changes might be detectable even in the absence of clinically evident serous effusion, offering the possibility of dynamic monitoring. Higher CA 125 levels tend to correspond with worsened clinical conditions, while the normalization of levels often follows clinical improvement or a favorable response to treatment [11–14].

This study aims to investigate whether elevated serum CA-125 levels at the time of acute symptomatic PE diagnosis can predict short-term mortality or, conversely, are associated with serious complications related to anticoagulant treatment within the first 30 days.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This is an observational, prospective, single-center study that was conducted from April 2021 to September 2022 in a third-level hospital. We enrolled consecutive patients with

a confirmed diagnosis of acute symptomatic pulmonary embolism by objective imaging tests (helical computed tomography or scintigraphy).

Inclusion criteria were age 18 or older, confirmed PE with or without deep vein thrombosis by an objective imaging test, and signed informed consent. Exclusion criteria were incidental or asymptomatic pulmonary embolism, venous thromboembolism without pulmonary embolism, and patients on chronic anticoagulant therapy (at any dose or cause).

All patients were followed up for at least the first 30 days after PE diagnosis. Demographic characteristics, laboratory variables, and clinical outcomes were collected from electronic medical history.

2.2. Outcomes

The primary outcome was the capacity of CA-125 to predict all-cause mortality at short-term prognosis within the first 30 days, while the secondary outcome assessed its predictive value for 30-day major bleeding events. Major bleeding was defined as requiring transfusion of 2 or more units of blood, occurring at a critical site or contributing to death [15].

2.3. Sample Collection and Handling

Within the first 24 h after PE diagnosis, whole blood samples were collected in lithium heparin serum and plasma tubes from patients, centrifuged immediately after collection ($1700 \times g$ at 4°C for 15 min), and stored in two aliquots at -20°C . Before analysis, samples were thawed and vortexed at low speed to ensure uniformity. CA-125 levels were determined using a two-step chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) on the Abbott Alinity I analyzer. The measurement range of this parameter in our laboratory is 0–35 U/mL, with linearity between 1.1 U/mL and 1000.0 U/mL. Plasma CA-125 levels were measured once at PE diagnosis.

2.4. Statistical Analysis

Categorical data were reported as proportions and continuous data as means with standard deviation (SD) or median and the 25th (P25) and 75th (P75) percentiles or Interquartile range (IQR), depending on normality. Student *T*-test and analysis of variance (ANOVA) were used for normally distributed variables. Mann–Whitney U and Kruskal–Wallis tests were used for non-normally distributed variables. The Spearman rank-order correlation coefficient was calculated to assess the correlation between CA-125 and other biomarkers. The Kaplan–Meier estimator was performed for event visualization. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis determined the predictive capacity of CA-125, with Youden determining the optimal cut-off. Bivariate logistic regression calculated crude odds ratios (OR), while multivariate logistic regression assessed independent association with variables significant in the bivariate analysis (adjusted OR). All tests were two-sided and the level of statistical significance was set at 0.05. Statistical analysis was carried out using STATA software (v14.2).

2.5. Ethical Considerations

This study received approval from the local Ethics Committee. Informed consent was obtained from all enrolled patients, providing comprehensive information regarding the study's purpose and potential risks. Patient data were anonymized to protect their privacy.

3. Results

The study enrolled a total of 164 patients, with a mean age of 69.8 years (SD 17), of whom 56.1% were male. Eighty-three patients (50.6%) presented arterial hypertension, 55 patients (33.5%) presented dyslipidemia, 32 patients (19.5%) presented chronic obstructive pulmonary disease, 22 patients (13.4%) had diabetes mellitus, and 14 patients (8.5%) had chronic heart failure. The laboratory findings showed a mean D-dimer level of 2648 ng/mL (IQR 1342–6000 ng/mL), mean NT-proBNP levels of 631 ng/L (IQR 212–3038 ng/L), and elevated

levels of troponin-hs in 75 patients (45.7%). The baseline clinical and laboratory characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Demographic, clinical, and laboratory characteristics in our population, and comparison between survivors and non-survivors at 30 days.

Variable	Total (n = 164)	Survivors (n = 147)	Non-Survivors (n = 17)	p Value
Age, years (mean, SD)	69.8 (±17)	68.6 (±17)	80.1 (±8)	<0.01
Sex male, n (%)	92 (56.1)	82 (55.8)	10 (58.8)	1
BMI, kg/m ² (mean, SD)	27.9 (±6)	28.1 (±6)	26.1 (±4)	0.24
Hypertension, n (%)	83 (50.6)	73 (49.7)	10 (58.8)	0.47
Diabetes, n (%)	22 (13.4)	18 (12.2)	4 (23.5)	0.19
Chronic Heart failure, n (%)	14 (8.5)	8 (5.4)	6 (35.3)	<0.01
Myocardial infarction, n (%)	10 (6.1)	8 (5.4)	2 (11.8)	0.3
Stroke, n (%)	19 (11.6)	18 (12.2)	1 (5.9)	0.44
Cancer, n (%)	33 (20.1)	26 (17.7)	7 (41.2)	0.02
SBP, (median, P25–P75)	128 (114–143)	129 (116–143)	120 (99–135)	0.08
SBP < 90 mmHg, n (%)	8 (4.9)	7 (4.8)	1 (5.9)	0.96
Heart rate, (median, P25–P75)	90 (77–108)	91 (77–108)	88 (80–98)	0.53
Heart rate > 110 bpm, n (%)	30 (18.3)	27 (18.4)	3 (17.6)	0.94
TAPSE, (median, P25–P75)	20 (18–23)	20 (18–23)	16 (13–19)	0.03
TAPSE < 16 mm, n (%)	7 (4.3)	5 (5.4)	2 (33.3)	<0.01
RV dysfunction, n (%)	59 (35.9)	53 (39.6)	6 (50)	0.48
Central PE, n (%)	69 (42.1)	66 (45.5)	3 (18.8)	0.04
Laboratory findings				
Hemoglobin, g/dL (median, P25–P75)	13.4 (11.9–14.7)	13.4 (11.9–14.7)	12.9 (11–14.2)	0.14
Leukocytes, ×1000·μL ⁻¹ (median, P25–P75)	9.8 (7.8–12)	9.5 (7.7–11.7)	10.7 (9.2–15.5)	0.02
Platelets, ×1000·μL ⁻¹ (median, P25–P75)	211 (168–256)	209 (170–255)	240 (165–287)	0.28
CRP, mg/dL (median, P25–P75)	30.8 (11.6–66)	30 (11–59)	59.5 (20–151)	0.01
CRP > 49 mg/dL, n (%)	53 (32.3)	44 (30.8)	9 (52.9)	0.07
D-dimer, ng/mL (median, P25–P75)	2648 (1342–6000)	2650 (1342–36,307)	2427 (1321–3519)	0.15
D-dimer > 1000 ng/mL, n (%)	138 (84.2)	124 (87.3)	14 (87.5)	0.98
NT-proBNP ng/L (median, P25–P75)	631 (212–3038)	545 (197–2342)	3419 (800–14,389)	<0.01
NT-proBNP > 600 ng/L, n (%)	72 (43.9)	60 (47.2)	12 (80)	0.02
CA125, U/mL (median, P25–P75)	16.4 (10.3–30.8)	14.9 (10.3–27.5)	35.4 (20.2–108.9)	<0.01
Outcomes				
Mortality, n (%)	17 (10.4)	-	-	-
Major bleeding, n (%)	9 (5.5)	-	-	-

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; RV: right ventricle; PE: pulmonary embolism; CRP: C-reactive protein; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CA125: carbohydrate antigen 125.

Related to the risk stratification for a pulmonary embolism, high-risk PE was observed in eight patients (4.9%), while 54 patients (32.9%) had intermediate–high-risk PE, 64 patients (39%) had intermediate–low-risk PE, and 38 patients (23.2%) had low-risk PE, according to the ESC score. Sixty-nine patients (42.1%) exhibited the involvement of the trunk of the pulmonary artery or its main branches. Among the entire sample, 77 patients (46.9%) had no identifiable provoking factors, while 33 patients (20.1%) had associated cancer (five lung, five gastrointestinal, four hematological, four hepatobiliary, three renal, three ovarian, three breast, two brain, and five other tumors). Overall mortality occurred in 17 patients (10.4%) within 30 days and 9 patients (5.5%) suffered major bleeding. Non-survivors presented higher CA-125 levels (15.0 U/mL [IQR 10.3–27.7 U/mL] vs. 35.4 U/mL [IQR 20.2–108.9 U/mL]; $p = 0.01$).

For the prediction of 30-day mortality, the ROC curve yielded an area under the curve (AUC) of 0.69 (95% confidence interval [CI] 0.53–0.85). The Youden index showed an optimal CA-125 cut-off point of 20 U/mL, with a negative predictive value (NPV) of 96% (Figure 1A). Conversely, the ROC curve for 30-day major bleeding produced an AUC of 0.55 (95% CI 0.33–0.78; $p = 0.5$) (Figure 1B). Additionally, there were no differences for CA-125 levels between those with or without right-ventricle dysfunction (16.8 U/mL [IQR 11.9–32.7 U/mL] vs. 13.6 U/mL [IQR 8.7–27.5 U/mL]; $p = 0.17$).

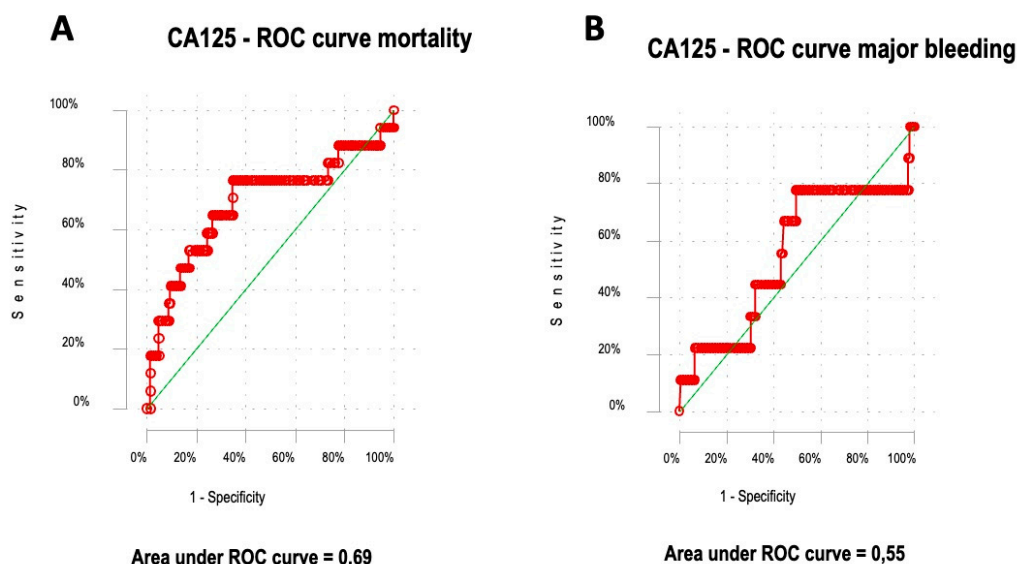


Figure 1. Predictive capacity of CA-125 for 30-day mortality (A). Predictive capacity of CA-125 for 30-day major bleeding (B). The red line in each graph represents the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve for the CA125 marker in relation to the outcomes of mortality (Panel A) and major bleeding (Panel B). The green diagonal line represents the line of no-discrimination, which corresponds to an AUC (Area Under the Curve) of 0.5.

The Spearman rank-order correlation coefficient for CA-125 and others biomarkers showed no significant correlation between CA-125 and others biomarkers: CA-125 and NT-proBNP (Spearman’s rho 0.12; $p = 0.17$), CA-125 and CRP (Spearman’s rho 0.07; $p = 0.36$), CA-125 and D-dimer (Spearman’s rho -0.04 ; $p = 0.59$), or CA-125 and hemoglobin (Spearman’s rho -0.14 ; $p = 0.08$).

In the bivariate analysis, CA-125 levels greater than 20 U/mL demonstrated a statistically significant prognosis capacity for 30-day mortality (crude OR 6.1; 95% CI 1.89–19.8), while no significant association was observed in the bivariate analysis for 30-day major bleeding (crude OR 1.27; 95% CI 0.33–4.93) (Table 2).

Table 2. Bivariate logistic regression analysis for 30-day mortality and 30-day major bleeding.

Variables	OR	Mortality			OR	Major Bleeding		
		95% CI	<i>p</i> Value	95% CI		<i>p</i> Value		
Age (years)	1.07	1.03	1.1	<0.01	1.03	0.99	1.06	0.14
Sex (male)	0.9	0.36	2.29	0.83	1.72	0.47	6.31	0.41
BMI > 30	0.24	0.05	1.11	0.07	6.59	1.28	33.82	0.02
Cancer	2.82	1.04	7.7	0.04	5.16	1.41	18.96	0.01
SBP < 90 mmHg	2.01	0.41	9.98	0.39	1	-	-	-
Heart rate > 110 bpm	0.68	0.19	2.47	0.56	0.4	0.05	3.3	0.4
RV dysfunction	0.64	0.21	1.99	0.44	0.6	0.16	2.33	0.46
TAPSE < 16 mm	7.23	1.5	39.76	0.01	1.7	0.18	15.9	0.64
Central PE	0.32	0.11	1.01	0.06	0.32	0.07	1.54	0.15
CRP > 49 mg/L	2.11	0.83	5.36	0.12	1.31	0.36	4.84	0.68
Hemoglobin < 12 g/dL	2.55	0.99	6.56	0.05	4.6	1.24	17	0.02
Platelets ×1000·μL ⁻¹	1	-	-	-	3.43	0.37	31.73	0.28
D-dimer ng/mL	1.3	0.28	6	0.74	1.36	0.16	11.27	0.78
NT-proBNP > 600 ng/dL	3.58	1.11	11.43	0.03	3.63	0.73	18.1	0.12
PESIs	11.2	1.45	85.75	0.02	2.11	0.43	10.27	0.35
CA125 > 20 U/mL	6.12	1.89	19.8	<0.01	1.27	0.33	4.93	0.73

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; RV: right ventricle; PE: pulmonary embolism; CRP: C-reactive protein; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PESIs: simplified Pulmonary Embolism Severity Index; CA125: carbohydrate antigen 125. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

In the multivariate analysis, CA-125 levels greater than 20 U/mL remained significantly associated with 30-day mortality (adjusted OR 4.95; 95% CI 1.61–15.2), after adjusting for age, cancer, NT-proBNP > 600 ng/mL, and the simplified pulmonary embolism severity index score (PESIs) (Table 3). The survival analysis for 30-day mortality demonstrated a hazard ratio (HR) of 5.47 (95% CI 1.78–16.8; *p* < 0.01) (Figure 2A), while no significant association was found for 30-day major bleeding (HR 1.26; 95% CI 0.34–4.68; *p* = 0.73) (Figure 2B).

Table 3. Multivariate logistic regression analysis for 30-day mortality and 30-day major bleeding.

Variables	OR	Mortality			OR	Major Bleeding		
		95% CI	<i>p</i> Value	95% CI		<i>P</i> Value		
Age (years)	1.05	1.01	1.08	0.02	-	-	-	-
BMI > 30	-	-	-	-	9.77	1.64	58.1	0.01
Cancer	1.53	0.51	4.59	0.45	2.37	0.5	11.2	0.28
Hemoglobin < 12 g/dL	-	-	-	-	3.76	0.77	18.3	0.1
NT-proBNP > 600 ng/dL	1.87	0.43	8.18	0.4	-	-	-	-
High-risk PESIs	4.15	0.45	37.9	0.21	-	-	-	-
CA125 > 20 U/mL	4.95	1.61	15.2	<0.01	-	-	-	-

BMI: body mass index; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PESIs: simplified Pulmonary Embolism Severity Index; CA125: carbohydrate antigen 125. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

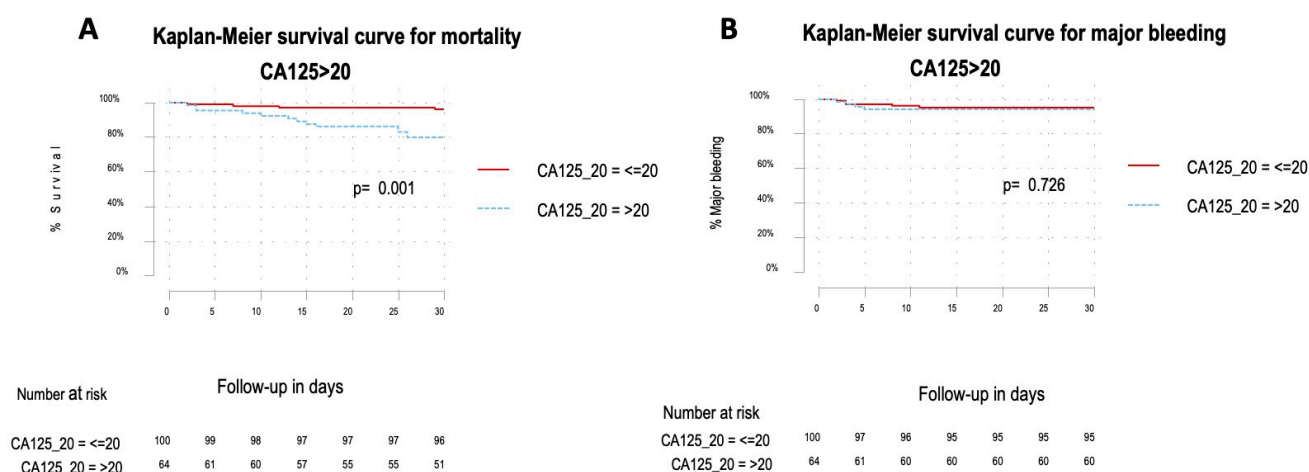


Figure 2. Overall survival Kaplan–Meier analyses of 30-day mortality for CA-125 > 20 U/mL showed a hazard ratio of 5.47 (95% CI 1.78–16.8). The absolute numbers of surviving patients on days 0, 5, 10, 15, 20, 25, and 30 comparing levels from above or below the optimal cut-off (A). Overall survival Kaplan–Meier analyses of 30-day major bleeding for CA-125 > 20 U/mL showed a hazard ratio of 1.26 (95% CI 0.34–4.68). The absolute numbers of surviving patients on days 0, 5, 10, 15, 20, 25, and 30 comparing levels from above or below the optimal cut-off (B).

4. Discussion

CA-125 exhibits a prolonged half-life, measured in weeks, and does not appear to be significantly influenced by age or kidney function. While its exact pathophysiology remains incompletely understood, recent research suggests a potential role as a prognostic biomarker in acute or chronic HF. This association is linked to hemodynamic changes (alterations in the cardiac cavity volume or pressure) and the inflammatory state proposed in this condition, which correlates with the presence of proinflammatory cytokines (IL-1, TNF alpha, IL-6, among others). Moreover, these changes might be detectable even in the absence of clinically evident serous effusion, offering the possibility of dynamic monitoring. Higher CA-125 levels tend to correspond with worsened clinical conditions, while the normalization of levels often follows clinical improvements or a favorable response to treatment [12–14]. The present study is the first to show that elevated CA-125 levels in acute symptomatic PE patients are associated with a fivefold higher risk of death within the first 30 days after diagnosis. Over the past two decades, CA-125 has garnered interest as a prognostic biomarker in various non-tumor pathologies, particularly in cardiorespiratory conditions such as HF and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [12,14]. However, its potential role in PE has remained unexplored until now. Studies in HF have yielded intriguing findings. Nägele et al. [16] investigated 71 patients with HF before and after heart transplantation (HTx), revealing a significant decrease in CA-125 levels post-HTx or during HF stabilization, whereas these levels increased during clinical worsening. Additionally, CA-125 showed a significant correlation with the pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). D’Aloia et al. [17] analyzed 286 patients with chronic HF and found that higher CA-125 levels were associated with increased mortality and HF hospitalization compared to CA-125 < 35 U/mL. They also observed a strong association between CA-125 levels and PCWP and right-atrial pressure. Soler et al. [18] studied 2961 HF patients, focusing on severe tricuspid regurgitation (TR), and identified CA-125 as a superior prognostic biomarker for mortality compared to Nt-proBNP in patients with TR. Conversely, Yilmaz et al. [19] compared 40 healthy individuals with 40 patients suffering from moderate-to-severe COPD and found higher CA-125 levels in COPD patients. CA-125 also correlated significantly with the systolic pulmonary artery pressure and tricuspid annular plane systolic excursion. In addition, a recent study aimed to determine the association of CA125 with all-cause mortality at 6 months in 245 patients with STEMI undergoing coronary angioplasty; CA125

presented a similar performance of predicting mortality as NTproBNP and hs-CRP. In this study, patients with CA125 ≥ 11.48 had a higher rate of mortality (Hazard Ratio = 2.07, 95% CI 1.13–3.77, $p = 0.017$), suggesting that elevated CA125 levels might be used to identify patients with STEMI with a higher risk of 6-month death [20].

In contrast to the existing literature, our study represents the first attempt to evaluate the potential of CA-125 as a biomarker for short-term prognosis in acute symptomatic PEs. We discovered that patients who did not survive within 30 days exhibited significantly higher CA-125 levels ($123.5 \text{ U/mL} \pm 200$ vs. 39.8 ± 121 ; $p = 0.01$). The bivariate analysis showed a significant association for CA-125 levels $> 20 \text{ U/mL}$ with 30-day mortality and this association was independent in the multivariate analysis adjusted by age, cancer, NT-proBNP $> 600 \text{ ng/mL}$, and PESIs (which includes heart failure as a variable). Notably, there was no association observed between CA-125 levels and treatment complications. We hypothesize that these findings may be linked to the activation of mesothelial cells in response to serous effusion, inflammation, and changes in the volume and pressure within the right heart, leading to elevated CA-125 levels in the bloodstream. These results suggest that CA-125 may serve as a potential biomarker for enhancing risk stratification in individuals with PE. In contrast, previously, our working group evaluated the role of soluble P-selectin as a potential prognostic biomarker in PE patients, showing that sP-selectin was not useful for predicting short-term mortality or major bleeding in patients with acute symptomatic PEs [21]. Therefore, by considering the feasibility, reproducibility, and cost-effectiveness of the CA-125 measurement (less than USD 5 per patient) in comparison to other biomarkers [7,12,14], our study suggests that CA-125 could be a promising and intriguing short-term biomarker for predicting adverse outcomes in acute PEs. Nonetheless, the biological mechanisms of CA-125 in non-oncological conditions remain enigmatic, requiring further research efforts to unravel its true potential in PE prognosis.

The present study is subject to several limitations. Firstly, the relatively small sample size and the low number of events limited our ability to perform a comprehensive multivariate analysis for a more thorough evaluation of this potential association. Secondly, the single-center design may restrict the generalizability of its findings to other healthcare settings and populations. Thirdly, a lack of comparable prognostic studies hampers direct comparisons with the existing literature. Despite these limitations, the study possesses several strengths. Despite its sample size, the patient cohort closely represents those encountered in routine clinical practice. Moreover, blood samples were collected at the time of PE diagnosis. Additionally, this study represents the first prospective assessment of CA-125 concerning mortality within a very specific pathology characterized by elevated morbidity and mortality rates.

5. Conclusions

Our study identified a significant association between elevated CA-125 levels and short-term mortality in acute symptomatic pulmonary embolism patients. Furthermore, CA-125 shows promise as a surrogate biomarker for assessing right-heart failure across various clinical scenarios. Its affordability, widespread availability, and reproducibility make it a prime candidate for further investigation and potential implementation in routine clinical practice.

Author Contributions: Conceptualization, C.-M.O. and P.D.-R.; Data curation, C.-M.O.; Formal analysis, C.-M.O., M.G.-G., A.Z.-T. and P.D.-R.; Funding acquisition, F.G.-V., L.-A.A.-S.W. and P.D.-R.; Investigation, C.-M.O., F.G.-V., M.-O.L.-R., M.L.-R., J.B.-C. and P.D.-R.; Methodology, C.-M.O., F.G.-V., M.-O.L.-R., M.L.-R., J.B.-C., M.G.-G., A.Z.-T., L.-A.A.-S.W. and P.D.-R.; Project administration, P.D.-R.; Resources, M.-O.L.-R., M.L.-R., M.G.-G. and A.Z.-T.; Supervision, F.G.-V., L.-A.A.-S.W. and P.D.-R.; Validation, P.D.-R.; Visualization, P.D.-R.; Writing—original draft, C.-M.O. and P.D.-R.; Writing—review and editing, F.G.-V., M.-O.L.-R., M.L.-R., J.B.-C., M.G.-G., A.Z.-T. and P.D.-R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work has been funded thanks to a research grant provided by the Eugenio Rodriguez Pascual Foundation in December 2021; funding number 09122021.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Hospital General Universitario Gregorio Marañón (protocol code 09/2021, 19 April 2021). All patients provided informed consent to participate in the study.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon a reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

1. Khan, F.; Tritschler, T.; Kahn, S.R.; Rodger, M.A. Venous thromboembolism. *Lancet* **2021**, *398*, 64–77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Freund, Y.; Cohen-Aubart, F.; Bloom, B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA* **2022**, *328*, 1336–1345. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Konstantinides, S.V.; Meyer, G.; Becattini, C.; Bueno, H.; Geersing, G.J.; Harjola, V.P.; Huisman, M.V.; Humbert, M.; Jennings, C.S.; Jiménez, D.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Respir. J.* **2019**, *54*, 1901647. [[PubMed](#)]
4. Lutsey, P.L.; Zakai, N.A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.* **2023**, *20*, 248–262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Engbers, M.J.; van Hylckama Vlieg, A.; Rosendaal, F.R. Venous thrombosis in the elderly: Incidence, risk factors and risk groups. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8*, 2105–2112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Galeano-Valle, F.; Ordieres-Ortega, L.; Oblitas, C.M.; Del-Toro-Cervera, J.; Alvarez-Sala-Walther, L.; Demelo-Rodríguez, P. Inflammatory Biomarkers in the Short-Term Prognosis of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2627. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Demelo-Rodríguez, P.; Galeano-Valle, F.; Marcelo-Ayala, A.; Fernández-Carracedo, E.; Cuenca-Zarzuela, A.; Gómez-Morales, M.; Alvarez-Sala-Walther, L.A.; Bellón-Cano, J.M.; del-Toro-Cervera, J. C-reactive protein level predicts 30-day mortality and bleeding in patients with venous thromboembolism: A prospective single-center study. *Med. Clin.* **2020**, *155*, 51–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Kearon, C.; Akl, E.A.; Ornelas, J.; Blaivas, A.; Jimenez, D.; Bounameaux, H.; Huisman, M.; King, C.S.; Morris, T.A.; Sood, N.; et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* **2016**, *149*, 315–352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Goraya, S.R.; O'Hare, C.; Grace, K.A.; Schaeffer, W.J.; Hyder, S.N.; Barnes, G.D.; Greineder, C.F. Optimizing Use of High-Sensitivity Troponin for Risk-Stratification of Acute Pulmonary Embolism. *Thromb. Haemost.* **2024**, *ahead of print*.
10. O'Brien, T.; Tanimoto, H.; Konishi, I.; Gee, M. More than 15 years of CA 125: What is known about the antigen, its structure and its function. *Int. J. Biol. Markers* **1998**, *13*, 188–195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Verheijen, R.; von Mensdorff-Pouilly, S.; van Kamp, G.; Kenemans, P. CA 125: Fundamental and clinical aspects. *Semin. Cancer Biol.* **1999**, *9*, 117–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Llàcer, P.; Bayés-Genís, A.; Núñez, J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med. Clin.* **2019**, *152*, 266–273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Scholler, N.; Urban, N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark. Med.* **2007**, *1*, 513–523. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Núñez, J.; de la Espriella, R.; Miñana, G.; Santas, E.; Llàcer, P.; Núñez, E.; Palau, P.; Bodí, V.; Chorro, F.J.; Sanchis, J.; et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: A narrative review. *Eur. J. Heart Fail.* **2021**, *23*, 1445–1457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Schulman, S.; Kearon, C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost.* **2005**, *3*, 692–694. [[PubMed](#)]
16. Nägele, H.; Bahlo, M.; Klapdor, R.; Schaeperkoetter, D.; Rödiger, W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am. Heart J.* **1999**, *137*, 1044–1049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. D'Aloia, A.; Faggiano, P.; Aurigemma, G.; Bontempi, L.; Ruggeri, G.; Metra, M.; Nodari, S.; Dei Cas, L. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: Relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2003**, *41*, 1805–1811. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Soler, M.; Miñana, G.; Santas, E.; Núñez, E.; de la Espriella, R.; Valero, E.; Bodí, V.; Chorro, F.J.; Fernández-Cisnal, A.; D'Ascoli, G.; et al. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *Int. J. Cardiol.* **2020**, *308*, 54–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Yilmaz, M.B.; Zorlu, A.; Dogan, O.T.; Karahan, O.; Tandogan, I.; Akkurt, I. Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Cardiol.* **2011**, *34*, 244–248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

20. Falcão, F.; Oliveira, F.; Cantarelli, F.; Cantarelli, R.; Júnior, P.B.; Lemos, H.; Silva, P.; Camboim, I.; Freire, M.C.; Carvalho, O.; et al. Carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute myocardial infarction. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 11016. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Oblitas, C.; Demelo-Rodríguez, P.; López-Rubio, M.; Lago-Rodríguez, M.; García-Gámiz, M.; Zamora-Trillo, A.; Alvarez-Sala Walther, L.A.; García-Martínez, R.; Galeano-Valle, F. Evaluation of soluble P-selectin as a predictive biomarker in acute symptomatic pulmonary embolism: Insights from a prospective observational study. *Eur. J. Haematol.* **2024**, *ahead of print*.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

