

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Evaluación del papel pronóstico de la insuficiencia cardíaca
en pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mariam Farid-Zahran Osuna

Directores

**Javier Marco Martínez
Manuel Méndez Bailón
Pablo Demelo Rodríguez**

Madrid

© Mariam Farid-Zahran Osuna, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evaluación del papel pronóstico de la insuficiencia cardíaca
en pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA PRESENTADA POR:

Mariam Farid-Zahran Osuna

DIRECTORES

Javier Marco Martínez

Manuel Méndez Bailón

Pablo Demelo Rodríguez

Madrid, abril 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



TESIS DOCTORAL

**Evaluación del papel pronóstico de la insuficiencia cardíaca
en pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA PRESENTADA POR:

Mariam Farid-Zahran Osuna

DIRECTORES

Javier Marco Martínez

Manuel Méndez Bailón

Pablo Demelo Rodríguez

Madrid, abril 2024

A mi familia

*El agua horada la piedra, no por su fuerza,
sino por su constancia.
(Ovidio Nasón)*

AGRADECIMIENTOS

Ha llegado el momento de dar las gracias a todos aquellos que, de manera directa o indirecta, han hecho posible que este trabajo saliera adelante. En primer lugar, quiero agradecerlo a mis padres, ya que sin su apoyo incondicional y sin sus lecciones de esfuerzo y sacrificio no habría logrado llegar hasta aquí. A mi hermano, a todos los hermanos mayores que ejercieron como tal, con sus incansables ganas de enseñar y sus mismas ganas incansables de hacer rabiar. A mis profesores de colegio, en especial a aquellos que me animaron a seguir preguntándome el porqué de las cosas desde bien pequeña. A mis amigos de siempre, sobre todo a los que me han acompañado en estos últimos años y que han formado parte de mi vida en los buenos y malos momentos.

También quiero agradecer sin duda a mis directores de tesis. A Javier Marco, por impulsarme a iniciar esta tesis que tan poco se parece a la idea original. A Manuel Méndez, por ayudarme a llegar hasta el final y por cada una de sus exhaustivas revisiones. Y en especial a Pablo Demelo, por el doble papel que ha tenido durante todo este proceso. Sin su apoyo emocional, su cariño y confianza no hubiera finalizado este proyecto; un gran compañero de viaje. A Jose M^a Pedrajas, por su inestimable ayuda, así como a todos mis compañeros de trabajo, residentes y estudiantes que han estado a mi lado y que, de una forma u otra, también han aportado un granito de arena a este trabajo. Y como no, mi más sincero agradecimiento a los pacientes que han formado parte de este estudio y que también han contribuido a mi aprendizaje.

A todos aquellos que no están, y a los que están por llegar. Gracias por todo y, por tanto.

En Madrid, abril de 2024.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACODs: anticoagulantes orales de acción directa

ACV: accidente cerebrovascular

Angio-TC: angiografía por Tomografía Computarizada

AVKs: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K

CI: intervalo de confianza

DD: dímero D

DM: diabetes mellitus

EP: embolia pulmonar

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

ESC: *European Society of Cardiology*

ETV: enfermedad tromboembólica venosa aguda

FA: fibrilación auricular

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FG: fiiltrado glomerular

GDMT: guías de Manejo de la Terapia Médica Óptima

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

HR: hazard ratio

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: insuficiencia cardíaca

IC-FElr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida

IC-FEmej: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mejorada

IC-FEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

NETs: trampas extracelulares de neutrófilos

NO: óxido nítrico

NT-ProBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral

NYHA: *New York Heart Association*

OR: odds ratio

PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*

PESIs: *Pulmonary Embolism Severity Index* simplificada

RIC: rango intercuartílico

RIETE: Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica Venosa

SAF: síndrome antifosfolípido

SPT: síndrome postrombótico

TVP: trombosis venosa profunda

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

ÍNDICE PAGINADO

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN	10
3.1 Enfermedad tromboembólica venosa.....	12
3.1.1 Concepto.....	12
3.1.2 Epidemiología.....	12
3.1.3 Morbimortalidad	13
3.1.4 Fisiopatología	15
3.1.5 Factores de riesgo para ETV.....	17
3.1.6 Diagnóstico y formas de presentación	20
3.1.7 Estratificación y pronóstico	25
3.1.8 Tratamiento	27
3.1.8.1 Estrategia terapéutica en la fase aguda	28
3.1.8.2 Estrategia terapéutica en la fase de tratamiento	30
3.1.8.3 Estrategia terapéutica en la fase extendida	30
3.1.8.3.1 Valoración del riesgo de recurrencia	31
3.1.8.3.2 Valoración del riesgo de sangrado.....	33
3.2 Insuficiencia cardíaca	38
3.2.1 Concepto.....	38
3.2.2 Clasificación	41
3.2.2.1 En función de la sintomatología.....	41
3.2.2.2 En función de la FEVI	43
3.2.3 Epidemiología.....	44
3.2.4 Mortalidad	45
3.2.5 Etiología de la IC.....	46
3.3 Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con IC	47
3.3.1 Introducción	47
3.3.2 Incidencia de ETV en pacientes con IC.....	48
3.3.3 IC como factor de riesgo para ETV.....	49

3.3.4 Fisiopatología de la ETV en pacientes con IC	50
3.3.4.1 Alteraciones en la coagulación según el tipo de FEVI.....	53
3.3.4.2 Otras situaciones que favorecen la ETV en pacientes con IC.....	54
3.3.5 Fibrilación auricular en pacientes con ETV e IC.....	54
3.3.6 Anticoagulación en pacientes con IC y riesgo trombotico.....	55
3.3.6.1 Anticoagulación profiláctica	55
3.3.6.2 Anticoagulación terapéutica.....	56
3.3.6.3 Anticoagulación indefinida tras un evento trombotico	57
4. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
4.1 Justificación.....	61
4.2 Hipótesis	61
4.3 Objetivos.....	61
4.3.1 Objetivo principal	61
4.3.2. Objetivos secundarios	62
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	64
5.1 Diseño del estudio.....	66
5.2 Población de estudio	66
5.3 Recogida de datos	66
5.4 Variables recogidas	67
5.4.1 Características basales y forma de presentación del evento de EP.....	67
5.4.2 Factores de riesgo de ETV.....	68
5.4.3 Eventos	68
5.4.4 Escalas de riesgo	69
5.5 Análisis estadístico	69
5.6 Cuestiones éticas.....	70
6. RESULTADOS	73
6.1 Características basales	75
6.2 Forma de presentación del evento de EP	76
6.2.1 Presentación clínica y tratamiento	76
6.2.2 Pruebas de imagen y laboratorio	78
6.3 Seguimiento a 30 días	79
6.4 Seguimiento a largo plazo	82
6.5 Análisis de las escalas de riesgo de mortalidad precoz y sangrado.....	82
6.6 Análisis comparativo según la FEVI	84

6.6.1 Características ecocardiográficas de los pacientes con IC	84
6.6.2 Características basales	84
6.6.3 Forma de presentación del evento de EP	85
6.6.4 Seguimiento a 30 días	86
7. DISCUSIÓN	89
7.1 Introducción	91
7.2 Resultados del presente estudio	91
7.2.1 Forma de presentación del evento de EP	91
7.2.1.1 Características basales y factores de riesgo	91
7.2.1.2 Presentación clínica	92
7.2.1.3 Pruebas de imagen	93
7.2.1.4 Pruebas de laboratorio	94
7.2.1.5 Diagnóstico y tratamiento	95
7.2.2 Desarrollo del resultado compuesto y complicaciones precoces	97
7.2.2.1 Mortalidad	97
7.2.2.2 Sangrado	99
7.2.3 FEVI reducida	103
7.3 Fortalezas y limitaciones del estudio	105
8. CONCLUSIONES	108
9 REFERENCIAS	112
10 ANEXOS	130
10.1 Publicación en revista indexada	132
10.2 Comunicaciones a congresos	144
10.2.1 Comunicación 1	144
10.2.2 Comunicación 2	146
10.2.3 Comunicación 3	148
10.2.4 Comunicación 4	150
10.2.5 Comunicación 5	152
10.3 Tablas suplementarias	154

1 RESUMEN

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP), es una patología frecuente con una elevada morbimortalidad. A menudo se asocia a otras comorbilidades, entre las que destaca la insuficiencia cardíaca (IC). Aunque se reconoce que los pacientes con IC tienen un riesgo aumentado de EP aguda, existe evidencia limitada sobre las implicaciones pronósticas de la IC en pacientes con EP aguda. Además, la relación entre el pronóstico de la EP y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no está clara. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la historia de IC en pacientes con EP aguda sintomática, mediante la evaluación de un resultado compuesto (mortalidad por cualquier causa, sangrado mayor y recurrencia) dentro de los primeros 30 días. También se investigó el papel de la FEVI en la predicción del desarrollo de complicaciones tempranas en pacientes con IC y FEVI reducida.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional y prospectivo en dos hospitales de tercer nivel entre enero de 2012 y diciembre de 2022, para evaluar las diferencias entre pacientes diagnosticados con EP aguda según la presencia o ausencia del antecedente de IC. Se emplearon modelos de regresión de Cox para evaluar el impacto de la IC y la FEVI reducida en el resultado compuesto a los 30 días.

Resultados

De 1991 pacientes con EP aguda sintomática incluidos en el estudio, el 7,13% tenía antecedentes de IC. Los pacientes con IC eran de mayor edad y presentaban más comorbilidades. Además, eran pacientes más complejos, con más anemia, trombopenia e insuficiencia renal en el momento del diagnóstico de la EP. En cuanto al seguimiento de estos pacientes, el grupo de IC mostró una mayor mortalidad (11,27% vs. 4,33%, $p < 0,001$) y una mayor incidencia de sangrado mayor (9,86% vs. 4,54%, $p = 0,005$) en los primeros 30 días, pero no hubo diferencias en la recurrencia de EP. En el análisis multivariante, la IC fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo del resultado

compuesto (HR 1,93; IC del 95% 1,35–2,76). La FEVI reducida estuvo asociada de forma independiente con un mayor riesgo de sangrado mayor (HR 3,44; IC del 95% 1,34–8,81).

Conclusión

En pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática, la presencia del antecedente de insuficiencia cardíaca se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de complicaciones tempranas, destacando a los pacientes con esta condición como de alto riesgo. Además, la insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducido es un factor de riesgo independiente para el sangrado mayor, subrayando la necesidad de estrategias específicas para mitigar este riesgo en este subgrupo de pacientes.

2 ABSTRACT

Introduction

Venous thromboembolism (VTE), including pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT), is a common condition with high morbidity and mortality. It is often associated with other comorbidities, among which heart failure (HF) stands out. While it is recognized that patients with HF have an increased risk of acute PE, there is limited evidence regarding the prognostic implications of HF in patients with acute PE. Additionally, the relationship between PE prognosis and left ventricular ejection fraction (LVEF) is unclear. The aim of this study was to evaluate the impact of a history of HF in patients with symptomatic acute PE, by assessing the development of a composite outcome (all-cause mortality, major bleeding, and recurrence) within the first 30 days. The role of LVEF in predicting early complications in patients with both HF and reduced LVEF was also investigated.

Material and Methods

An observational, prospective study was conducted at two tertiary-level hospitals between January 2012 and December 2022 to assess differences among patients diagnosed with acute PE based on the presence or absence of a history of HF. Cox regression models were employed to assess the impact of HF and reduced LVEF on the composite outcome at 30 days.

Results

Out of 1991 patients with acute symptomatic PE, 7.13% had a history of HF. Patients with HF were older and had more comorbidities. Additionally, they presented as more complex cases, with higher rates of anemia, thrombocytopenia, and renal insufficiency at the time of PE diagnosis. Regarding follow-up, the HF group exhibited higher mortality (11.27% vs. 4.33%, $p < 0.001$) and a higher incidence of major bleeding (9.86% vs. 4.54%, $p = 0.005$) within the first 30 days, but there were no differences in PE recurrence. In the multivariate analysis, HF was an independent risk factor for the development of the composite outcome (HR 1.93; 95% CI 1.35–2.76). Reduced LVEF was independently associated with a higher risk of major bleeding (HR 3.44; 95% CI 1.34–8.81).

Conclusion

In patients with symptomatic acute pulmonary embolism, a history of heart failure is independently associated with a higher risk of early complications, highlighting these patients as high-risk individuals. Furthermore, heart failure with reduced LVEF is an independent risk factor for major bleeding, emphasizing the need for specific strategies to mitigate the risk in this subgroup of patients.

3 INTRODUCCIÓN

3.1 Enfermedad tromboembólica venosa

3.1.1 Concepto

La enfermedad tromboembólica venosa aguda (ETV) es una entidad que engloba tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como la embolia pulmonar (EP). Es una enfermedad dinámica en la que se forma un coágulo sanguíneo que evoluciona de forma variable. La mayoría de las veces se origina en las valvas del sistema venoso profundo distal de las extremidades inferiores – TVP distal, que representa entre el 20-50% de todas las TVP¹ – pudiendo producir sintomatología o bien resolverse de forma espontánea al disolverse en pequeños émbolos asintomáticos. Sin embargo, en un porcentaje no despreciable de TVP distales, se produce un crecimiento progresivo del trombo hacia territorios proximales, a nivel fémoro-poplíteo y/o ílio-cava, ocasionando las TVP proximales. Cuando una porción del coágulo de una TVP se desprende, puede viajar a través del corazón derecho y alojarse finalmente en el territorio arterial pulmonar, provocando una EP. Más del 50% de los pacientes con TVP en las venas proximales de las extremidades inferiores presentan una EP concurrente². Otras localizaciones de trombosis venosa, como las TVP de las extremidades superiores, la trombosis de las venas cerebrales y la trombosis venosa esplácnica, son menos frecuentes.

La forma de presentación y la gravedad tanto de la EP como de la TVP son muy variables, y van desde pacientes asintomáticos hasta formas más graves como la parada cardiorrespiratoria².

3.1.2 Epidemiología

La EP se sitúa como la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente después del infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular (ACV), con una incidencia global que afecta a casi 10 millones de personas anualmente³. La tasa de incidencia anual de la ETV se sitúa en 1-2 casos por cada 1000 individuos en la población general y aumenta exponencialmente con la edad hasta alcanzar 1 caso por cada 100 personas mayores de 80 años^{3,4}. A partir de los 45 años, el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso es del 8%, mostrando una mayor incidencia en varones,

aunque ligeramente más elevada en mujeres durante la edad fértil (de 16 a 44 años) en comparación con los hombres de edad similar³. Las tasas de incidencia de EP (con o sin TVP) y de TVP aislada oscilan entre 29 y 78, y entre 45 y 117 por cada 100.000 personas-año, respectivamente⁵.

En los últimos años, parece que existe una tendencia creciente de incidencia [figura 1], probablemente debido al envejecimiento de la población y a una mayor prevalencia de comorbilidades asociadas a la propia ETV, como son la obesidad, la insuficiencia cardíaca (IC) y el cáncer, así como la inmovilidad asociada a la cirugía o a la hospitalización por enfermedad médica^{5,6}. Además, el incremento en la sensibilidad diagnóstica y un uso generalizado de las pruebas de imagen para su detección también pueden influir en estos resultados³.

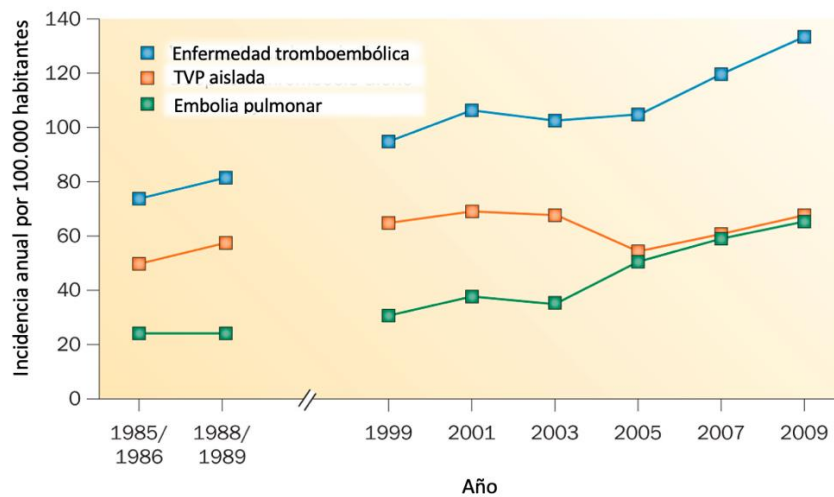


Figura 1. Tendencias a lo largo del tiempo en la incidencia de la enfermedad tromboembólica, la trombosis venosa profunda (TVP) aislada y la embolia pulmonar; Adaptada de Heit et al.⁵.

3.1.3 Morbimortalidad

La ETV constituye una importante causa de morbimortalidad y hospitalización en nuestro medio. Entre sus manifestaciones, la EP destaca como la causa más frecuente de muerte vascular en pacientes hospitalizados por cualquier causa, superando al IAM y al ACV, y representa la principal causa de mortalidad evitable en pacientes hospitalizados⁷. Algunos estudios sugieren que hasta en un 25% de los casos, la EP se presenta como muerte súbita⁸.

A pesar de la disminución en las tasas de mortalidad relacionadas con la EP, se estima que alrededor del 20% de los pacientes diagnosticados de EP fallecen en el primer año, siendo este riesgo mayor en presencia de comorbilidades y especialmente cuando la EP se asocia con inestabilidad hemodinámica. En Europa, la EP contribuye a 8-13 muertes por cada 1000 mujeres y a 2-7 muertes por cada 1000 hombres en el rango de edad de 15 a 55 años⁴. No queda clara la causa de este descenso en la mortalidad, pero algunos estudios sugieren que las mejoras en la duración de la estancia hospitalaria y los cambios en el tratamiento inicial se asocian a una reducción de la mortalidad a corto plazo por todas las causas, y específicamente también por EP^{7,9}.

Sin embargo, se presume que la tasa de mortalidad podría ser subestimada debido al infradiagnóstico del evento trombótico como causa de muerte, y a la baja frecuencia de autopsias en muchos países. Los estudios de autopsias indican que la EP a menudo no se diagnostica, y que las muertes por EP son clasificadas erróneamente como muertes cardíacas. Además, la EP puede ser la causa principal de muerte, especialmente en pacientes con ETV no provocada, o contribuir a la muerte de forma secundaria, por ejemplo, en el paciente con cáncer o en el paciente con múltiples afecciones médicas. Es probable que las causas secundarias no siempre se documenten o midan en los estudios de mortalidad, lo que podría subestimar la carga de muerte relacionada con la ETV¹⁰.

La ETV, a largo plazo, se manifiesta como una enfermedad crónica, y alrededor del 30% de los pacientes experimentan recurrencias en un período de 10 años³. Además de la recurrencia de la tromboembolia venosa y los sangrados asociados al tratamiento anticoagulante, el síndrome posttrombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) representan complicaciones significativas que afectan la calidad de vida y generan una carga económica sustancial. El SPT, moderado o grave, se desarrolla en el 20-35% de los pacientes con TVP, mientras que la HPTEC afecta hasta al 3% de los pacientes con EP. Además, la limitación funcional y del ejercicio están presentes en casi la mitad de los pacientes con EP un año después del evento⁴.

3.1.4 Fisiopatología

Existen múltiples componentes protrombóticos y antitrombóticos en el organismo. En condiciones normales, un equilibrio adecuado de inhibidores regula y limita la formación de coágulos. Sin embargo, cualquier desregulación, ya sea por disminución o deficiencia de los componentes antitrombóticos o por aumento de los componentes procoagulantes, puede favorecer la formación de trombos⁸.

Rudolph Virchow propuso por primera vez una tríada de causas¹¹ – la tríada de Virchow – que conduce a la trombosis venosa: estasis venosa, hipercoagulabilidad de la sangre y lesión de la pared vascular. La estasis venosa puede ser producto de la inmovilidad. Varias anomalías hematológicas de los factores de coagulación o de los anticoagulantes naturales aumentan la hipercoagulabilidad de la sangre y el riesgo trombótico. La lesión de la pared vascular promueve la circulación de las enzimas y cofactores de la coagulación. Además de la edad avanzada, todos estos componentes influyen en los factores de riesgo conocidos actualmente para la ETV⁸.

Estudios recientes¹² sugieren la existencia de una interacción compleja entre la coagulación y la inflamación, en la que la activación de la cascada de coagulación desencadena el sistema inmunológico y, a su vez, las células inmunes innatas contribuyen a la formación de trombos en un proceso denominado inmunotrombosis. De hecho, algunos fármacos antiinflamatorios, como las estatinas, podrían reducir la incidencia y recurrencia de la tromboembolia venosa. Las células leucocitarias activadas producen micropartículas procoagulantes y trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), que promueven la formación de trombos. Las plaquetas también contribuyen a la formación de NETs y aumentan la actividad procoagulante de las células inmunes innatas, lo que podría ser el mecanismo por el cual la aspirina reduce el riesgo de recurrencia de tromboembolia venosa. Además, los glóbulos rojos podrían estar involucrados en la producción de trombina, la activación de plaquetas, y la estabilización y crecimiento del trombo. Aunque las trombofilias heredadas tradicionales están asociadas con genes del sistema de coagulación o anticoagulación, un metaanálisis

identificó varios genes asociados con la inflamación, glóbulos rojos y plaquetas, que también estarían relacionados con el riesgo de tromboembolia venosa⁴.

La mayoría de los trombos venosos profundos se desarrollan en el territorio distal de las extremidades inferiores, a nivel de las válvulas venosas. Las corrientes que ocurren cuando la sangre pasa por una válvula fomentan la deposición de trombos dentro de la cúspide de la válvula [figura 2]¹³. Normalmente, gracias a la compresión vascular lograda mediante el ejercicio de los músculos, es posible eliminar estos pequeños depósitos. Sin embargo, en ocasiones, estos depósitos pueden proporcionar un nido para la generación de coágulos de trombina y fibrina. El grupo de plaquetas inicial que aparece se acumula y crece hacia el centro del lumen del vaso. Cuando un trombo se adhiere al endotelio estimula una respuesta inflamatoria hiperémica que inicia los procesos de organización. La retracción y organización del trombo destruye las válvulas en el segmento afectado de la vena. A medida que el trombo crece hacia el torrente sanguíneo, el flujo alrededor del trombo se vuelve turbulento y disminuye la luz de forma gradual. Cuando la vena está completamente ocluida, suele haber una rápida extensión de un trombo rojo gelatinoso hasta la desembocadura del siguiente afluente principal en sentido proximal¹⁴.

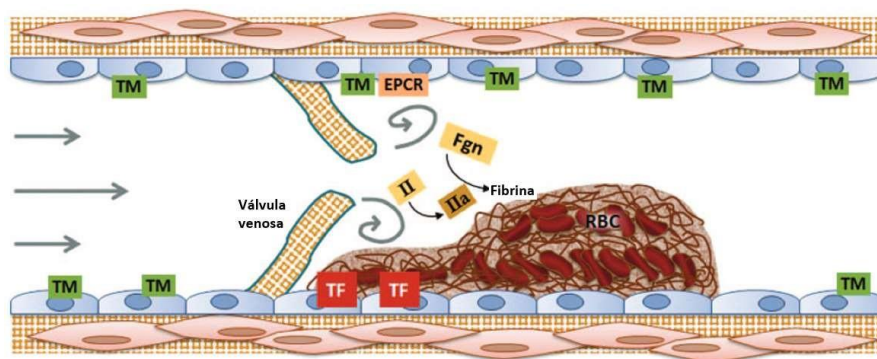


Figura 2. Interacción entre las anomalías en los componentes sanguíneos, la lesión endotelial y el flujo sanguíneo contribuyen al desarrollo de la trombosis venosa; Adaptada de Wolberg et al.¹³;
TM: trombomodulina; EPCR: receptor de proteína C endotelial; RBC: glóbulo rojo; II: protrombina; IIa: trombina; TF: factor tisular; Fgn: fibrinógeno.

La porción del coágulo puede desprenderse y viajar a través del corazón derecho, alojándose finalmente en el territorio arterial pulmonar. Si la oclusión generada por el trombo es suficiente, se producirá un aumento de la presión arterial pulmonar. Además,

la obstrucción anatómica y la vasoconstricción hipóxica en el área pulmonar afectada provocan un aumento brusco de la resistencia pulmonar vascular y una disminución proporcional de la distensibilidad arterial. Todo esto conlleva a una dilatación del ventrículo derecho (VD) y a una respuesta de mecanismos de compensación para mejorar el flujo en el lecho pulmonar obstruido, estabilizando temporalmente la presión arterial sistémica. Sin embargo, la alteración prolongada en la contracción del VD puede llevar a una reducción del gasto cardíaco, hipotensión sistémica e inestabilidad hemodinámica⁹.

La insuficiencia respiratoria que presentan los pacientes con EP es consecuencia de las alteraciones hemodinámicas resultantes. Las zonas de reducción de flujo sanguíneo arterial, combinadas con las zonas de hiperemia en las áreas pulmonares no obstruidas, dan como resultado un desajuste en la ventilación-perfusión que contribuye a la hipoxemia. Además, estos pacientes pueden presentar hemoptisis, pleuritis y derrame pleural debido a áreas de hemorragia alveolar que generan pequeños émbolos distales. Esta situación tiene un impacto leve en el intercambio de gases, salvo en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria de base, donde la hipoxemia puede ser más acusada⁹.

3.1.5 Factores de riesgo para ETV

Los factores de riesgo para desarrollar una ETV son aquellos que aumentan la probabilidad de trombosis venosa al inducir hipercoagulabilidad, estasis venosa, o daño o disfunción de la pared vascular. Aunque el conocimiento de los factores de riesgo ha crecido en las últimas décadas, entre un tercio y la mitad de los episodios de trombosis carecen de una identificación del factor³, clasificándose como idiopáticos o no provocados. Los episodios restantes pueden ser causados (provocados) por factores ambientales transitorios o persistentes⁸. Además, independientemente de la presencia de un factor de provocación ambiental, los pacientes pueden tener factores de riesgo no ambientales, como trombofilia hereditaria, edad avanzada o sexo masculino, que no califican el evento como provocado, pero que pueden influir en la formación del trombo y, por tanto, en el riesgo de recurrencias¹⁵.

Los factores de riesgo directamente relacionados con el evento trombotico pueden clasificarse como fuertes, moderados o débiles según su propensión a inducir un evento trombotico⁸ [tabla 1].

Tabla 1

Factores predisponentes a desarrollar eventos tromboticos.

<i>Factores de riesgo fuertes</i>	<i>Factores de riesgo moderados</i>
Fractura de extremidad inferior	Cirugía artroscópica de rodilla
Hospitalización por insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular en los 3 meses previos	Infección (específicamente neumonía, infección del tracto urinario, VIH)
Reemplazo de cadera o rodilla	Transfusión de sangre
Traumatismo importante	Vías venosas centrales
Infarto de miocardio en los 3 meses previos	Catéteres y electrodos intravenosos
Embolia venosa previa	Quimioterapia
Lesión de médula espinal	Insuficiencia cardíaca congestiva o respiratoria
<i>Factores de riesgo débiles</i>	Agentes estimuladores de la eritropoyesis
Reposo en cama >3 días	Terapia de reemplazo hormonal
Diabetes Mellitus	Anticonceptivos orales
Hipertensión arterial	Puerperio
Inmovilidad por estar sentado	Enfermedades autoinmunes
Aumento de la edad	Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirugía laparoscópica	Cáncer (mayor riesgo en enfermedad metastásica)
Obesidad	Accidente cerebrovascular con parálisis
Embarazo	Trombosis venosa superficial
Venas varicosas	Trombofilia

Nota: Adaptada de Konstantinides et al.⁹; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Los factores de riesgo más significativos para la trombosis incluyen la cirugía, la inmovilización y el cáncer. El riesgo es especialmente alto en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, con tasas postoperatorias de alrededor del 1% a pesar de la tromboprolifaxis farmacológica. Alrededor del 20% de todos los tromboembolismos venosos están relacionados con el cáncer, mientras que la cirugía y la inmovilización representan el 15% de los casos. Los factores de riesgo hereditarios más comunes, además del grupo sanguíneo no 0, son los polimorfismos del factor V Leiden y el gen de la protrombina, con una prevalencia en la población europea del 3 al 7% y del 1 al 2%, respectivamente³.

Existen factores de riesgo no directamente relacionados con el evento trombotico, pero que pueden favorecer su aparición debido a la inflamación, hipercoagulabilidad y lesión endotelial que pueden generar. Entre estos se incluye el

tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM). Así, el tromboembolismo venoso y la aterotrombosis comparten factores de riesgo y una fisiopatología común. El estudio *Atherosclerosis Risk In Communities*¹⁶ sugiere que concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, se asocian con un aumento sustancial en el riesgo de tromboembolismo venoso en comparación con niveles más bajos.

La comprensión de los factores de riesgo y su persistencia es crucial para diseñar planes de terapia de anticoagulación que aborden el riesgo de recurrencia de ETV. Si la trombosis está precedida por un factor de riesgo que es transitorio, hay menos riesgo de recurrencia tras interrumpir la terapia anticoagulante. Por el contrario, si la trombosis está provocada por un factor de riesgo progresivo y persistente, existe un mayor riesgo de trombosis recurrente al suspender la anticoagulación⁸. Cuando la trombosis venosa ocurre en un paciente con un factor de riesgo de trombosis transitorio débil o se produce muchos meses después de un factor de riesgo fuerte, puede ser difícil determinar si el factor de riesgo en cuestión es lo suficientemente relevante como para justificar la categorización del evento trombótico como provocado. El grado en el que los factores de riesgo están asociados con trombosis varía de muy débil a muy fuerte, y el punto a lo largo de este continuo utilizado para categorizar un episodio de ETV como provocado o no provocado puede ser algo arbitrario¹⁵ [Figura 3]. En este sentido la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) propuso en 2016¹⁵ unificar y categorizar las características de los diferentes factores, y clasificar los episodios de ETV como provocados por un factor de riesgo transitorio, provocados por un factor de riesgo persistente, o no provocados [tabla 2].

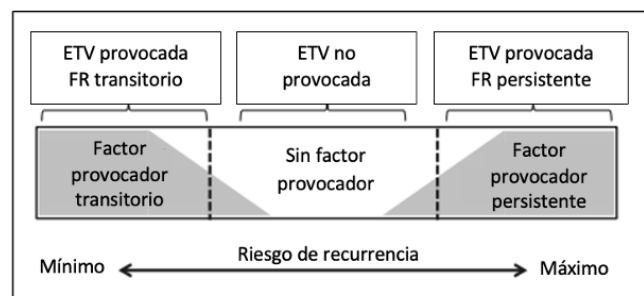


Figura 3. Marco conceptual para el tromboembolismo venoso provocado y no provocado según la presencia, tipo y magnitud de los factores de riesgo asociados a la ETV; Tomado de Kearon et al.¹⁵; ETV: enfermedad tromboembólica; FR: factor de riesgo.

Tabla 2

Clasificación de los eventos trombóticos.

ETV provocada por un factor de riesgo transitorio

1. Factor de riesgo MAYOR transitorio durante los 3 meses previos al diagnóstico de ETV. Un factor de riesgo se considera "mayor" si se ha demostrado que está asociado con:
 - La mitad del riesgo de recurrencia de ETV después de suspender la terapia anticoagulante (en comparación con si no hubiera un factor de riesgo transitorio), o bien
 - Un aumento de más de 10 veces en el riesgo de tener un primer evento trombótico.

Ejemplos:

- Cirugía con anestesia general durante más de 30 minutos.
- Encamamiento durante al menos 3 días con enfermedad aguda.
- Cesárea.

2. Factor de riesgo MENOR transitorio (pero importante) durante los 2 meses anteriores al diagnóstico de ETV.

Un factor de riesgo se considera "menor" si se ha demostrado que está asociado con:

- La mitad del riesgo de recurrencia de ETV después de suspender la terapia anticoagulante (en comparación con si no hubiera un factor de riesgo transitorio), o bien
- Un aumento de 3 a 10 veces en el riesgo de tener un primer evento trombótico.

Ejemplos:

- Cirugía con anestesia general durante menos de 30 minutos.
- Ingreso hospitalario por enfermedad aguda durante menos de 3 días.
- Tratamiento con estrógenos.
- Embarazo y puerperio.
- Encamamiento extrahospitalario durante al menos 3 días con enfermedad aguda.
- Lesión en extremidades inferiores que implique movilidad reducida durante al menos 3 días.

ETV provocada por un factor de riesgo persistente

1. Cáncer activo. El cáncer se considera activo si se aplica alguno de los siguientes casos:

- No ha recibido un tratamiento potencialmente curativo, o bien
- Existe evidencia de que el tratamiento no ha sido curativo, o bien
- El tratamiento está en curso.

2. Enfermedad no maligna en curso asociada con al menos un riesgo 2 veces mayor de ETV recurrente después de interrumpir el tratamiento anticoagulante.

Ejemplo:

- Enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome antifosfolípido.

ETV no provocada

Sin factor de riesgo provocador (transitorio o persistente):

Sugerimos que, en este contexto, se considera que los pacientes tienen ETV no provocada si no cumplen con los criterios de ETV provocada por un factor de riesgo transitorio o persistente que se describen anteriormente.

Nota: Adaptada de Kearon et al.¹⁵; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

3.1.6 Diagnóstico y formas de presentación

Las manifestaciones clínicas de la TVP de miembros inferiores pueden variar desde pacientes asintomáticos hasta síntomas que incluyen hinchazón o edema con fóvea (en el 80% de los pacientes), enrojecimiento local (25%), dolor (75-85%) y presencia de venas superficiales colaterales (30%)⁴. En cuanto a la EP aguda, sus formas

de presentación más frecuentes son la disnea de instauración repentina (en el 80% de los pacientes), dolor torácico (60-70%), hemoptisis (5-13%), taquicardia (65-70%) e hipoxemia (70%). También pueden presentar compromiso hemodinámico grave (10-20%), que incluye muerte súbita, shock, hipotensión o síncope⁴. Anomalías en la radiografía de tórax, en el electrocardiograma o el análisis de gases en sangre no son específicas de la EP, pero pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. Más de la mitad de los pacientes con EP sintomática tienen TVP concomitante, siendo sintomática hasta en una cuarta parte de los casos. Por el contrario, la EP asintomática está presente en al menos un tercio de los pacientes con TVP sintomática³.

A pesar de presentar una historia y semiología compatibles, estos hallazgos no son suficientes para lograr diagnosticar de manera consistente y adecuada la ETV, por lo que se requieren pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico. El gran desafío en la investigación diagnóstica de la sospecha de la ETV es identificar con precisión y rapidez a los pacientes que necesitan un tratamiento oportuno para prevenir la extensión del trombo o la embolización, y a aquellos pacientes sin enfermedad en los que deben evitarse pruebas diagnósticas y terapias anticoagulantes innecesarias³. Para orientar estas decisiones, se han propuesto y validado varias estrategias que combinan la evaluación clínica, la medición del dímero D (DD) en plasma y las pruebas de imagen para el diagnóstico de la ETV.

En cuanto a la evaluación clínica, se han establecido escalas de predicción clínica pretest mediante la combinación de síntomas y hallazgos clínicos con la presencia de factores predisponentes a la ETV, clasificando a los pacientes con sospecha de ETV en distintas categorías de probabilidad clínica. Las dos escalas de puntuación más ampliamente utilizadas son la escala de puntuación de Wells y la puntuación de Ginebra revisada [tabla 3].

Tabla 3*Escalas de probabilidad clínica para TVP y EP*

	Puntos de decisión clínica	
	Versión original	Versión simplificada
Escala de Wells para TVP*		
Cancer activo	+1	NA
Parálisis, paresia, o colocación de yeso en extremidades inferiores	+1	NA
Dolor a la palpación venosa profunda	+1	NA
Inmovilización reciente durante > 3 días o cirugía mayor dentro de las primeras 4 semanas	+1	NA
Hinchazón en toda la extremidad	+1	NA
Hinchazón >3cm con respecto a contralateral	+1	NA
Edema unilateral	+1	NA
Venas superficiales colaterales	+1	NA
TVP previa documentada	+1	NA
Diagnóstico alternativo igual de posible que TVP	-2	NA
Escala de Wells para EP**		
Diagnóstico alternativo menos probable	+3	+1
Signos y síntomas de TVP	+3	+1
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	+1,5	+1
Antecedente de ETV previa	+1,5	+1
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	+1,5	+1
Cancer activo	+1	+1
Hemoptisis	+1	+1
Escala Ginebra revisada para EP***		
Frecuencia cardíaca \geq 95 lpm	+5	+2
Frecuencia cardíaca 75-94 lpm	+3	+1
Dolor a la palpación venosa profunda de extremidades inferiores y edema unilateral	+4	+1
Dolor unilateral en extremidades inferiores	+3	+1
EP o TVP previa	+3	+1
Cancer activo	+2	+1
Hemoptisis	+2	+1
Inmovilización o cirugía en las últimas 4 semanas	+2	+1
Edad > 65 años	+1	+1

*Clasificación original de la escala Wells para TVP: TVP probable si >2 pt, TVP poco probable si \leq 2 pt.

**Clasificación original de la escala Wells para EP: riesgo alto de EP si >6 pt, riesgo moderado de EP si 2-6, riesgo bajo de EP si <2 pt; Clasificación original de la escala de Wells dicotómica para EP: EP probable si >4 pt, EP improbable si \leq 4 pt; Clasificación simplificada de escala Wells para EP: EP probable si >1, EP improbable si \leq 1 pt.

***Clasificación original de la escala Ginebra revisada para EP: EP probable si >10 pt, EP improbable si \leq 10 pt; Clasificación simplificada de escala Genova revisada: EP probable si >4 pt, EP improbable si \leq 4 pt.

Nota: Adaptada de Di Nisio et al.³; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; lpm: latidos por minutos; NA: no aplicable; pt: puntos.

La escala de Wells para TVP consta de diez ítems y es la puntuación más utilizada en la práctica clínica para pacientes con sospecha de TVP. Para la sospecha de EP se utilizan la escala de Wells y la escala de puntuación de Ginebra revisada; ambas incorporan factores de riesgo de trombosis venosa y signos y síntomas de EP. Actualmente, y para la sospecha de EP, se utiliza una versión simplificada de la escala de Wells que permite, además, una clasificación dicotómica de EP probable o improbable. Todas estas escalas de riesgo tienen una precisión similar, pero no son totalmente equivalentes. La elección entre varias reglas de predicción y esquemas de clasificación debe guiarse por la prevalencia local de EP y el tipo de pacientes evaluados (ambulatorios u hospitalizados)¹⁷.

Los algoritmos diagnósticos más directos para la sospecha de EP, con y sin inestabilidad hemodinámica, se presentan en las **figuras 4 y 5**, respectivamente. En caso de sospecha de TVP se seguirá el algoritmo presentado en la **figura 6**.

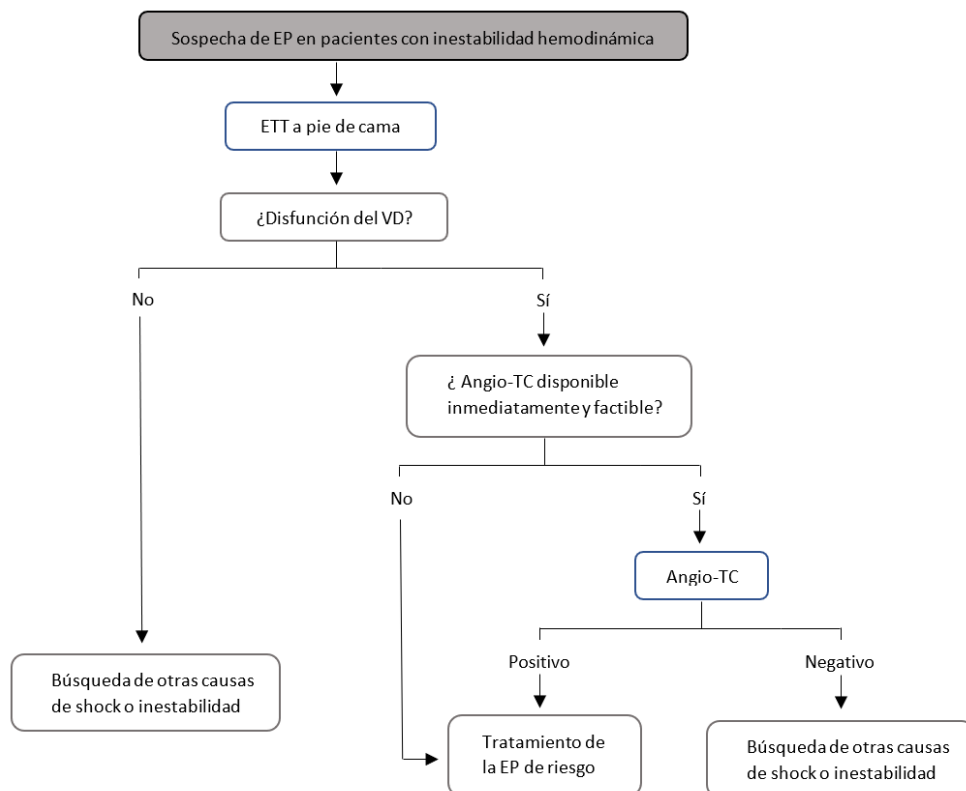


Figura 4. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica; Adaptada de Konstantinides et al.⁹; EP: embolia pulmonar; ETT: ecocardiograma transtorácico; VD: ventrículo derecho; Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada.

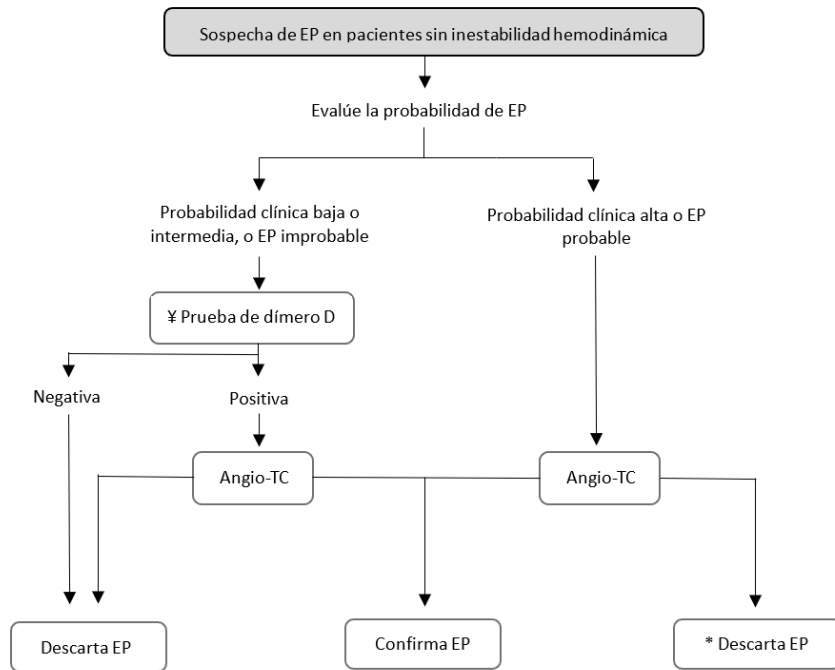


Figura 5. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de EP sin inestabilidad hemodinámica; Adaptada de Konstantinides et al.⁹; ¿Dímero D ajustado por edad: edad x 10 µg/l, para pacientes mayores de 50 años); *En caso de angio-TC negativa en pacientes con alta probabilidad clínica se pueden considerar otras pruebas de imagen antes de descartar EP; EP: embolia pulmonar; Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada.

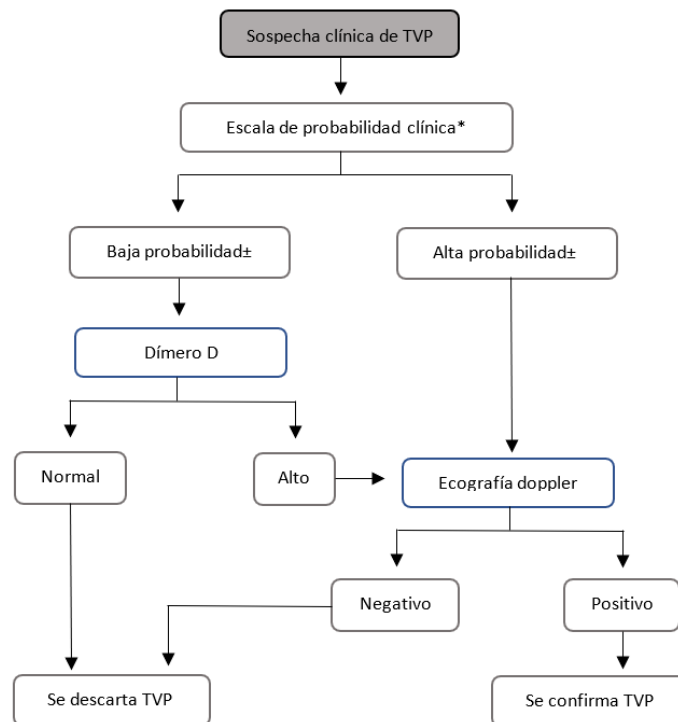


Figura 6. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de TVP. Adaptada de Di Nisio et al.³; *Escala de Wells para sospecha de TVP; ±Los pacientes se clasifican en alta probabilidad y no alta probabilidad de TVP según la escala de Ginebra revisada; TVP: trombosis venosa profunda.

3.1.7 Estratificación y pronóstico

La estratificación pronóstica de los pacientes con EP, mediante la evaluación de variables clínicas y biológicas, ayuda a determinar la estrategia terapéutica más adecuada. En la valoración inicial es esencial identificar aquellos pacientes con sospecha de EP de alto riesgo, con síntomas y signos clínicos de inestabilidad hemodinámica que requieran de un tratamiento inmediato [tabla 4]⁹.

Tabla 4

Definición de la inestabilidad hemodinámica que define la EP aguda de alto riesgo.

Una de las siguientes manifestaciones clínicas en la presentación:		
Parada cardíaca	Shock obstructivo	Hipotensión persistente
Requiere reanimación cardiopulmonar	TA sistólica <90 mmHg o necesidad de vasopresores para alcanzar una TA ≥90 mmHg a pesar de un estado adecuado de llenado	TA sistólica <90 mmHg o caída de la TA sistólica ≥40 mmHg que dura más de 15 minutos y no está causada por arritmia de nueva aparición
	+	
	Hipoperfusión sistémica con afectación de órganos (estado mental, piel fría y húmeda; oliguria/anuria; aumento de la concentración sérica de lactato).	

Nota. Adaptada de Konstantinides et al.⁹; TA: tensión arterial; EP: embolia pulmonar.

Es importante destacar que la ausencia de inestabilidad hemodinámica no excluye el inicio (y posible progresión) de disfunción del VD y, por lo tanto, un aumento del riesgo de mortalidad precoz relacionado con la EP. En esta amplia población con EP de no alto riesgo, se necesita una evaluación adicional para determinar el nivel de riesgo y ajustar las decisiones sobre el tratamiento de manera acorde. Por ello, los pacientes se dividen en EP de riesgo intermedio-alto, intermedio-bajo o bajo, teniendo en cuenta indicadores clínicos, de imagen y laboratorio relacionados con la presencia de disfunción del VD, así como la presencia de comorbilidades o entidades agravantes que puedan afectar negativamente al pronóstico precoz [tabla 5]. La escala clínica *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI), en su forma original^{18,19} o simplificada (PESIs)²⁰, es hasta la fecha la escala clínica más ampliamente validada y utilizada en estos casos, ya que integra indicadores basales de la gravedad del episodio agudo de la EP con agravantes y comorbilidades del paciente [tabla 6].

Tabla 5

Clasificación de la gravedad de la embolia pulmonar y el riesgo de muerte precoz (hospitalaria y a los 30 días).

Riesgo de muerte precoz		Indicadores de riesgo			
		Inestabilidad hemodinámica [^]	Parámetros clínicos de la gravedad de la EP y/o comorbilidades: clase PESI III-V o PESIs ≥ 1	Disfunción del VD en ETT o en angio-TC	Alta concentración de troponinas cardíacas [¥]
Alto		+	(+)¶	+	(+)¶
Intermedio	Intermedio-alto	-	+*	+	+
	Intermedio-bajo	-	+*	Uno positivo o ninguno	
Bajo		-	-	-	Opcional; si se realiza, es negativa

[^] Criterios definidos en **tabla 4**.

[¥] El aumento de otros biomarcadores (NT-ProBNP, copeptina, etc.) puede proporcionar información pronóstica adicional. Han sido validados en estudios de cohortes, pero todavía no se han usado para guiar las decisiones sobre el tratamiento en estudios aleatorizados con grupo de control.

[¶] La inestabilidad hemodinámica, combinada con EP confirmada en angio-TC y/o evidencia de disfunción VD en la ETT, es suficiente para clasificar al paciente como alto riesgo. En estos casos no sería necesario calcular la puntuación PESI ni la determinación de troponinas y otros biomarcadores cardíacos para su clasificación;

* En la ETT o el angio-TC pueden estar presentes signos de disfunción del VD a pesar de una clase PESI I-II o una puntuación PESIs de 0. Hasta que se conozcan las implicaciones de estas discrepancias en el tratamiento de la EP, se debe clasificar a estos pacientes en la categoría de riesgo intermedio.

Nota. Adaptada de Konstantinides et al.⁹; EP: embolia pulmonar, PESI: escala de gravedad de la embolia pulmonar, PESIs: escala simplificada de gravedad de la embolia pulmonar, VD: ventrículo derecho, ETT: ecocardiograma transtorácico; Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; NT-ProBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

Tabla 6

Escalas de gravedad de la EP original y simplificada (PESI y PESIs).

Parámetro	Versión original	Versión simplificada
Edad	Edad en años	1 punto (para edad >80 años)
Sexo masculino	+10 puntos	-
Cáncer	+30 puntos	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	+10 puntos	1 punto
Enfermedad pulmonar crónica	+10 puntos	-
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	+20 puntos	1 punto
TA sistólica <100 mmHg	+30 puntos	1 punto
Frecuencia respiratoria >30 rpm	+20 puntos	-
Temperatura <36°C	+20 puntos	-
Estado mental alterado	+60 puntos	-
Saturación de oxígeno <90%	+20 puntos	1 punto
Estratos de riesgo		
Clase I: ≤ 65 puntos; riesgo de muerte a 30 días muy bajo (0-1,6%)		0 puntos: riesgo de muerte a 30 días del 1,0% (IC 95%, 0,0-2,1%)
Clase II: 66-85 puntos; riesgo de muerte bajo (1,7-3,5%)		
Clase III: 86-105 puntos; riesgo de muerte moderado (3,2-7,1%)		≥ 1 punto: riesgo de muerte a 30 días del 10,9% (IC 95%, 8,5-13,2%)
Clase IV: 106-125 puntos; riesgo de muerte alto (4,0-11,4%)		
Clase V: >125 puntos; riesgo de muerte muy alto (10,0-24,5%)		

Nota. Adaptada de Konstantinides et al.⁹; lpm: latidos por minuto; TA: tensión arterial; rpm: respiraciones por minuto.

Los criterios de exclusión de Hestia son otra herramienta para valorar la gravedad del evento trombótico²¹. Comprende un conjunto de parámetros clínicos que abordan aspectos sobre la gravedad de la EP, las comorbilidades y la viabilidad del tratamiento domiciliario. Los pacientes clasificados como de bajo riesgo con las herramientas descritas podrían beneficiarse del alta precoz o incluso del tratamiento ambulatorio, ya que presentan una mortalidad a corto plazo de alrededor del 1%⁹.

3.1.8 Tratamiento

La terapia anticoagulante constituye el pilar fundamental en el tratamiento de la ETV. Sin embargo, el uso de anticoagulación conlleva un aumento del riesgo de sangrados graves, con una mortalidad potencial de hasta el 25% de los casos²². Comprender el equilibrio entre el riesgo y beneficio de las opciones terapéuticas es fundamental para tomar decisiones de manejo adecuadas. Este equilibrio se evalúa mejor desde tres perspectivas: la fase aguda o de inicio, la fase de tratamiento y la fase prolongada o extendida, teniendo en cuenta también la causa subyacente del evento trombótico²³.

En la fase aguda, que abarca los primeros 5 a 10 días iniciales desde el diagnóstico del evento trombótico, los objetivos del tratamiento son prevenir la extensión de la TVP, evitar la aparición o recurrencia de la EP y prevenir la muerte temprana²². Posteriormente, y hasta los siguientes 3 a 6 meses – fase de tratamiento – el propósito es prevenir las recurrencias de ETV. Finalmente, considerando el riesgo de recurrencia en comparación con el riesgo de sangrado individual, se evaluará la suspensión de la anticoagulación o la continuación del tratamiento de forma extendida, que puede variar desde los 3-6 meses hasta tiempo indefinido²⁴. En la **figura 7** se presentan las diversas opciones terapéuticas en las distintas fases de tratamiento de la ETV.

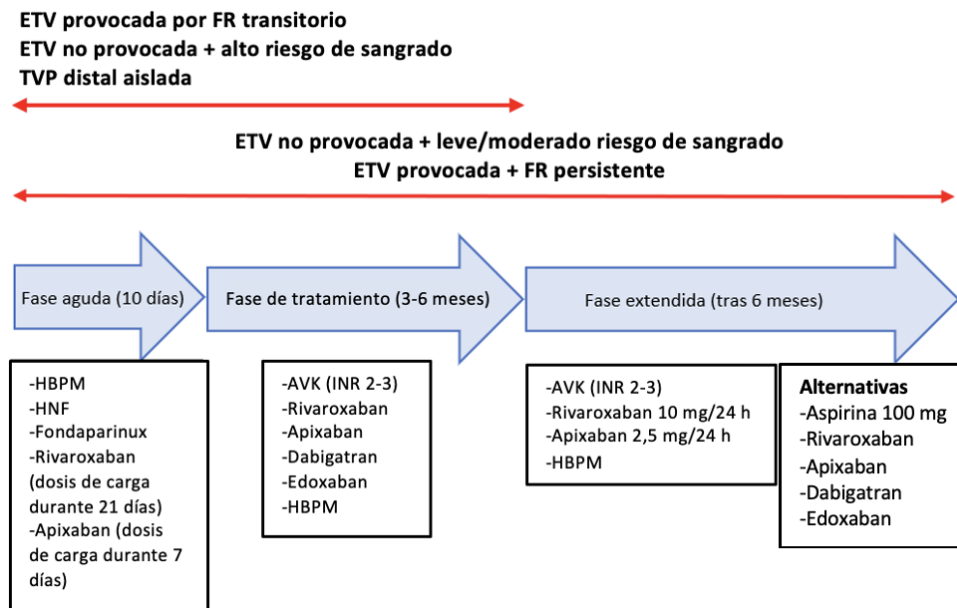


Figura 7. Duración del tratamiento en ETV y opciones terapéuticas; Adaptado de Peñaloza-Martínez et al.²⁵; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; FR: factor de riesgo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: razón internacional normalizada, por sus siglas en inglés; HNF: heparina no fraccionada; AVK: fármacos antagonistas de vitamina K.

3.1.8.1 Estrategia terapéutica en la fase aguda

El algoritmo para la estrategia terapéutica ajustada a la probabilidad y al riesgo calculados en la EP aguda se ilustra en la **figura 8**. En el caso de pacientes con una probabilidad clínica alta o intermedia de EP, se debe iniciar la terapia anticoagulante mientras se espera el resultado de las pruebas diagnósticas⁹.

La reperusión primaria es el tratamiento de elección para pacientes con EP aguda de alto riesgo, y en la mayoría de los casos se utiliza la trombolisis sistémica. La embolectomía pulmonar quirúrgica o el tratamiento percutáneo dirigido por catéter son otras opciones de reperusión para pacientes con contraindicaciones para la trombolisis⁹. En el resto de los pacientes que presentan EP aguda sin deterioro hemodinámico, la anticoagulación parenteral u oral es el tratamiento adecuado en la mayoría de los casos. Además, se debe considerar ingreso hospitalario en aquellos pacientes que sean categorizados como EP de riesgo intermedio, y monitorizar durante las primeras horas o días a los pacientes con riesgo intermedio-alto ante la posibilidad de descompensación hemodinámica²⁶.

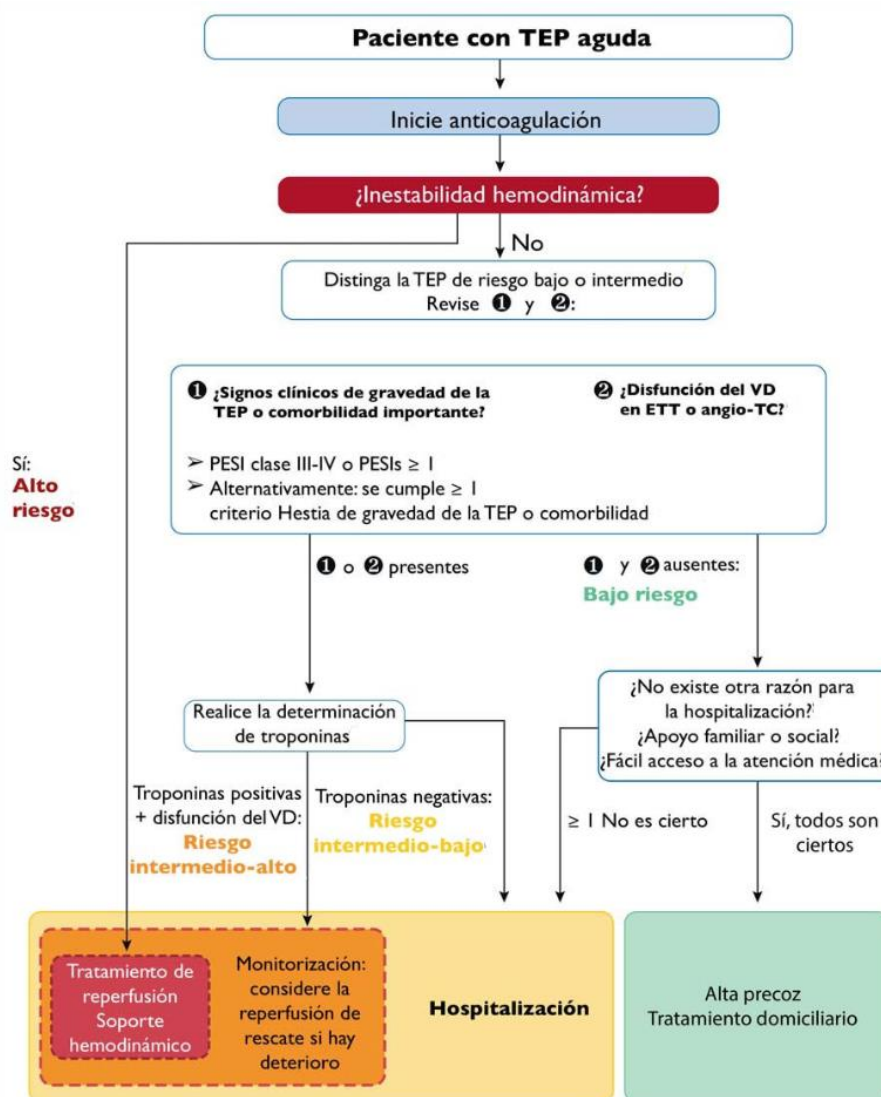


Figura 8. Estrategia de tratamiento ajustada a la embolia pulmonar aguda; Tomada de Bueno et al.²⁷; TEP: tromboembolismo pulmonar; PESI: escala de gravedad de la embolia pulmonar; PESIs: escala simplificada de gravedad de embolia pulmonar; ETT: ecocardiograma transtorácico, angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho.

El objetivo principal del tratamiento en la fase aguda es evitar la progresión del trombo y su embolización, por lo que es importante que el fármaco anticoagulante utilizado tenga un inicio de acción rápido; la recomendación es iniciar el tratamiento con heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux²⁸. Además, según datos farmacocinéticos de los que disponemos actualmente, parece que también se puede alcanzar un efecto anticoagulante igualmente rápido con algunos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs)⁹, y estudios clínicos de fase III han demostrado la no inferioridad de la eficacia de una estrategia anticoagulante con estos fármacos desde el inicio, mediante dosis altas de

apixaban durante 7 días²⁹ o rivaroxaban durante 3 semanas³⁰. Posteriormente, en la fase de tratamiento, se planteará mantener el tratamiento anticoagulante con HBPM, ACODs o pasar a anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVKs) en función de las características y situación del paciente.

3.1.8.2 Estrategia terapéutica en la fase de tratamiento

El objetivo de la anticoagulación después de un episodio agudo de tromboembolismo venoso es prevenir la recurrencia a largo plazo. En general, en pacientes con ETV aguda sin contraindicaciones, se recomienda anticoagulación durante al menos 3 meses^{9,23,31-33}. La elección del tipo de anticoagulación se ve influenciada por varios factores, incluyendo las características del paciente, la presentación del evento y la gravedad del cuadro clínico.

Al iniciar la anticoagulación oral, la elección entre los fármacos AVKs o ACODs dependerá también de las características del paciente (edad, comorbilidades, interacciones farmacológicas, etc.) además de la preferencia del médico y del propio paciente. Los AVK son de elección en pacientes con insuficiencia renal severa [filtrado glomerular (FG) <30 ml/min] aunque edoxaban, rivaroxaban y apixaban pueden ser utilizados con precaución con FG entre 15 y 30 ml/min, según la ficha técnica. Asimismo, los AVKs son la primera opción en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF), ya que un ensayo comparativo entre rivaroxaban y AVKs en pacientes con SAF de alto riesgo demostró un aumento del riesgo de recurrencia en la rama de rivaroxaban. Además, la experiencia que existe con ACODs en esta situación es limitada^{34,35}. Los ACODs están contraindicados en mujeres embarazadas o lactantes y en pacientes con insuficiencia hepática severa con coagulopatía, situaciones en las que se deben utilizar AVKs (excepto durante el embarazo, donde únicamente se puede utilizar HBPM).

3.1.8.3 Estrategia terapéutica en la fase extendida

La TVP y la EP son afecciones que pueden considerarse crónicas. Después de un episodio inicial, los pacientes enfrentan un riesgo significativo de recurrencia tras finalizar el tratamiento anticoagulante, así como un mayor riesgo de desarrollar

complicaciones crónicas, como el SPT y la HPTEC. Considerando este hecho por un lado y el riesgo de sangrado del tratamiento anticoagulante por otro, la pregunta clínicamente relevante es cómo seleccionar de manera óptima a los candidatos para la anticoagulación indefinida⁹. Determinar el riesgo de recurrencia y el riesgo de eventos hemorrágicos en cada caso es esencial para tomar estas decisiones. Sin embargo, esta decisión en la práctica clínica plantea un dilema frecuente, ya que los riesgos de recurrencia y sangrado varían considerablemente entre los pacientes. Además, los modelos de predicción disponibles hasta la fecha presentan limitaciones metodológicas y de validez externa³⁶ y, actualmente, su uso para guiar estas decisiones no está respaldado por las guías. Tampoco parecen estar claras las posibles implicaciones terapéuticas de estos modelos en relación con el uso de ACODs⁹.

A diferencia de las otras fases, no hay una fecha de finalización planificada para la fase extendida. No obstante, la decisión de continuar con la anticoagulación en esta fase debe ser reevaluada periódicamente. Esta evaluación puede modificar la decisión inicial, considerando las circunstancias clínicas, los valores y preferencias del paciente²³.

3.1.8.3.1 Valoración del riesgo de recurrencia

La ETV tiene un riesgo significativo de recurrencia, afectando aproximadamente al 30% de los pacientes en los primeros 10 años después del episodio inicial³. El riesgo de recurrencia de la ETV disminuye rápidamente una vez que se inicia la anticoagulación, y luego disminuye más lentamente hasta alcanzar un nuevo riesgo basal. La interrupción prematura de los anticoagulantes antes de completar la fase aguda aumenta el riesgo de recurrencia temprana. Se ha establecido que se requieren al menos 3 meses de tratamiento para alcanzar este nuevo valor basal³⁷.

En situaciones donde la ETV es provocada por un factor de riesgo persistente o progresivo, o se trata de una segunda TVP proximal o EP no provocada, se recomienda un tratamiento indefinido³⁷. Pero en aquellos pacientes con una primera TVP proximal o una EP no provocada, la decisión de suspender el tratamiento anticoagulante tras 3-6 meses o tratar de forma indefinida es más difícil, y dependerá en gran medida de si la reducción del riesgo de recurrencia con la anticoagulación indefinida supera el aumento

del riesgo de sangrado. En esta ecuación es crucial tener en cuenta que, en esta última fase de tratamiento, los sangrados mayores tienden a tener consecuencias más graves que las recurrencias de una ETV; alrededor del 12% de los sangrados mayores, en contraposición al 4% de las recurrentes ETV, son mortales (relación 3: 1)^{37,38}.

Para evaluar el riesgo de recurrencia de una ETV después de suspender la anticoagulación, se deben considerar factores adicionales que influyen en este riesgo y que pueden ser determinantes para la decisión de extender la terapia anticoagulante. Teniendo en cuenta estos factores de riesgo, se han propuesto varios modelos de predicción clínica destinados a estimar el riesgo de recurrencia después de suspender el tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV no provocada³⁹⁻⁵⁰. Las variables que se incluyen en cada uno de estos modelos se resumen en la **tabla 7**.

Tabla 7

Modelos de predicción para la cuantificación del riesgo de recurrencia de ETV no provocada.

Modelo de predicción	Parámetros	Puntuación	Categoría de riesgo de recurrencia	Riesgo de recurrencia asociado (CI 95%)
Vienna ⁴²⁻⁴⁵	-Varón -TVP proximal vs TVP distal -EP vs TVP distal -Dímero D (tras finalizar anticoagulación)	NA	Nomograma	7-41%
HERDOO2 ^{40,41}	-Síndrome postrombótico* -Dímero D ≥ 250 ng/mL (durante anticoagulación) -IMC ≥ 30 Kg/m ² -Edad ≥ 65 años	1 1 1 1	0-1: bajo riesgo ≥ 2 : riesgo alto <i>(varón es considerado alto riesgo)</i>	≤ 1 : 3.1% ≥ 2 : 7.4%
DASH ^{46,47}	-Dímero D elevado (1 mes tras finalizar anticoagulación) -Edad <50 años -Varón -Tratamiento hormonal	2 1 1 -2	0-1: bajo riesgo ≥ 2 : riesgo alto	≤ 1 : 3.1% ≥ 2 : 9.3%
DAMOVES ^{48,49}	-Edad (valor continuo) -Varón -IMC >30 Kg/m ² -Dímero D elevado (durante anticoagulación) -Factor VIII -Heterocigosis para factor V Leiden o protombina G20210A -Venas varicosas	NA	Nomograma (0-30 puntos)	<11.5 puntos: 2.9%

Nota. Adaptada de De Winter et al.³⁶; *Síndrome postrombótico: presencia de hiperpigmentación, edema o enrojecimiento de extremidades; ETV: enfermedad tromboembólica; CI: intervalo de confianza; NA: no aplica; IMC: índice de masa corporal; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar.

3.1.8.3.2 Valoración del riesgo de sangrado

El sangrado mayor es la complicación más relevante y común de la anticoagulación terapéutica en ETV, con implicaciones directas en la morbilidad y la mortalidad. La ISTH define el sangrado mayor⁵¹ como aquel que ocurre en un órgano crítico (intracraneal, intrarraquídeo, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico, o intramuscular con síndrome compartimental), que conduce a la muerte, o que provoca una disminución del nivel de hemoglobina de ≥ 2 g/dl o requiere la transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes. Aquel sangrado que no cumple con los criterios de sangrado mayor pero que requiere intervención médica, conduce a hospitalización o requiere la evaluación directa de un profesional, se define como sangrado no mayor clínicamente relevante⁵². Predecir el sangrado mayor es crucial para la toma de decisiones clínicas, como lo es el predecir el sangrado no mayor clínicamente relevante, dado su impacto potencial en la calidad de vida.

La incidencia anual de sangrado mayor de los pacientes tratados con AVK, según estudios de cohortes realizados hace más de 15 años, rondaba el 3%⁵³. Con la llegada de los ACODs esta incidencia disminuyó, presentando una reducción del 40% en el riesgo de sangrado mayor en comparación con los AVK⁵⁴. No obstante, a pesar de la mejora en la seguridad con los ACODs, su uso no está exento de riesgos. Estudios clínicos de fase III sobre el tratamiento prolongado de la ETV^{55,56} señalan que la tasa de sangrado mayor puede situarse alrededor del 1%, y la tasa de sangrado no mayor clínicamente relevante puede alcanzar el 6%, pudiendo ser incluso más altas en la práctica clínica diaria⁹.

Según la evidencia disponible en el momento actual^{9,57}, los factores de riesgo de sangrado en pacientes con ETV en tratamiento anticoagulante incluyen: a) edad avanzada (>65 años, especialmente >75 años); b) sangrado previo (si no se asocia con una causa reversible o tratable) o anemia; c) cáncer activo; d) ictus hemorrágico o isquémico previo; e) enfermedad renal o hepática crónica; f) tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos; g) otras afecciones agudas o crónicas graves, y h) control inadecuado de la anticoagulación [**figura 9**]. Además, Kearon et al.⁵⁷ categorizaron a los pacientes en grupos de riesgo de sangrado en función del número de factores de riesgo en bajo riesgo (ningún factor de riesgo),

moderado (un factor de riesgo) y alto (dos o más factores de riesgo), con un 0,8%, 1,6% y $\geq 6,5\%$ de riesgo anual de sangrado, respectivamente [tabla 8]. Sin embargo, parece importante tener en cuenta, no solo el número de factores presentes, sino también la gravedad de cada factor al evaluar el riesgo de sangrado de un individuo al tomar decisiones clínicas.

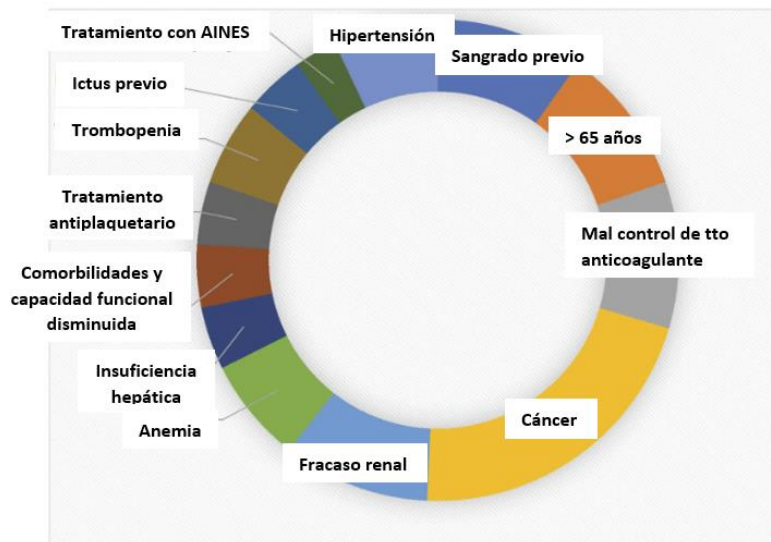


Figura 9. Factores de riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante en la enfermedad tromboembólica; Adaptado de Becattini et al.²⁴; El área de extensión es proporcional a la relación entre el factor de riesgo y el riesgo de sangrado; AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 8

Factores de riesgo de sangrado con anticoagulación.

Factores de riesgo	
Edad >65 años	Anemia
Edad >75 años	Diabetes Mellitus
Sangrado previo (sobre todo si la causa no se puede corregir)	Tratamiento antiplaquetario
Cáncer (sobre todo tumores vascularizados)	Control deficiente del tratamiento con antagonistas de vitamina K
Cáncer metastásico	Capacidad funcional reducida
Insuficiencia renal	Cirugía reciente
Insuficiencia hepática	Caídas frecuentes
Trombocitopenia	Abuso de alcohol
Ictus previo	Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos

Nota. Adaptada de Kearon et al.⁵⁷; Categorización del riesgo de sangrado como bajo (sin factores de riesgo), moderado (1 factor de riesgo) o alto (≥ 2 factores de riesgo).

Teniendo en cuenta estos factores de riesgo, se han propuesto varios modelos de predicción clínica para la evaluación del riesgo de sangrado [tabla 9]. Mientras que

algunos de ellos, como RIETE⁵⁸, VTE-BLEED⁵⁹⁻⁶¹ y Kujjer⁶², fueron diseñados específicamente para pacientes con ETV, otros como ORBI⁶³, HAS-BLED⁶⁴ y ATRIA⁶⁵, fueron desarrollados para pacientes con fibrilación auricular (FA). En la **figura 10** se muestran los factores de riesgo incluidos en los modelos de valoración hemorrágica; en términos generales, fueron incluidos en la mayoría de los modelos la anemia (en un 86%), la edad (86%), el historial de sangrado (64%) y la insuficiencia renal (64%)³⁶.

Tabla 9

Modelos de predicción clínica para la evaluación del riesgo de sangrado.

Modelo de predicción	Parámetros	Puntuación	Categorías de riesgo de sangrado		
			Bajo	Intermedio	Alto
RIETE ⁵⁸	Sangrado mayor reciente	2	0	1-4	>4
	Creatinina > 1.2 mg/dL	1.5			
	Anemia	1.5			
	Cáncer	1			
	Embolia pulmonar sintomática	1			
	Edad >75 años	1			
VTE-BLEED ⁵⁹⁻⁶¹ 14/06/2024 10:58:00	Cáncer activo	2	0-1	-	≥2
	Anemia	1.5			
	Antecedentes de sangrado	1.5			
	Insuficiencia renal (FG <60 mL/min)	1.5			
	Edad ≥60 años	1.5			
	Varón con HTA no controlada	1			
Kujjer ⁶²	Malignidad	2.2	0	1-3	>3
	Edad ≥60 años	1.6			
	Mujer	1.3			
ORBI ⁶³	Edad ≥65 años	1	0	1-2	3-4
	Antecedentes de ictus	1			
	Antecedentes de sangrado gastrointestinal	1			
	IAM reciente, creatinina > 1.5 mg/dL, anemia o diabetes	1			
HAS-BLED ⁶⁴	HTA no controlada	1	0-1	2	≥3
	Alteración de la función renal / hepática (1 punto cada una)	1 o 2			
	Antecedentes de ictus	1			
	Antecedentes de sangrado o predisposición	1			
	INR inestable (tiempo en rango <60%)	1			
	Edad >65 años	1			
	Consumo de alcohol	1			
	Fármacos (AINEs, antiplaquetarios)	1			

(continua en la página siguiente)

(continuación de la página anterior)					
ATRIA ⁶⁵	Anemia	3	0-3	4	5-10
	Insuficiencia renal severa	2			
	Edad ≥75 años	2			
	Antecedentes de sangrado	1			
	HTA	1			

RIETE: anemia (hemoglobina <13 g/dL en hombres; <12 g/dL en mujeres).

VTE-BLEED: cáncer activo (<6 meses de la ETV; recurrente o progresivo, o cualquier cáncer en tratamiento en los 6 meses previos al diagnóstico de ETV); HTA mal controlada (TAS ≥140 mmHg); anemia (hemoglobina <13 g/dL en hombres; <12 g/dL en mujeres); antecedentes de sangrado (mayor o no mayor clínicamente relevante, sangrado rectal, epistaxis frecuente o hematuria).

ORBI: anemia (hematocrito <30%).

HAS-BLED: TAS >160 mmHg; alteración de la función renal (diálisis, trasplante renal o creatinina >200 µmol/L); alteración de la función hepática (cirrosis, bilirrubina >2 veces LSN, ALT/AST/FA >3 veces LSN; predisposición de sangrado: anemia y/o trombopenia severa; consumo de alcohol (>8 UBEs en semana).

ATRIA: anemia (hemoglobina <13 g/dL en hombres; <12 g/dL en mujeres); insuficiencia renal severa (FG <30 mL/min, diálisis);

Nota. Adaptada de Gorog et al.⁶⁶; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; INR: razón internacional normalizada; ETV: enfermedad tromboembólica; TAS: tensión arterial sistólica; LSN: límite superior de la normalidad; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; UBEs: unidades de bebida estándar.

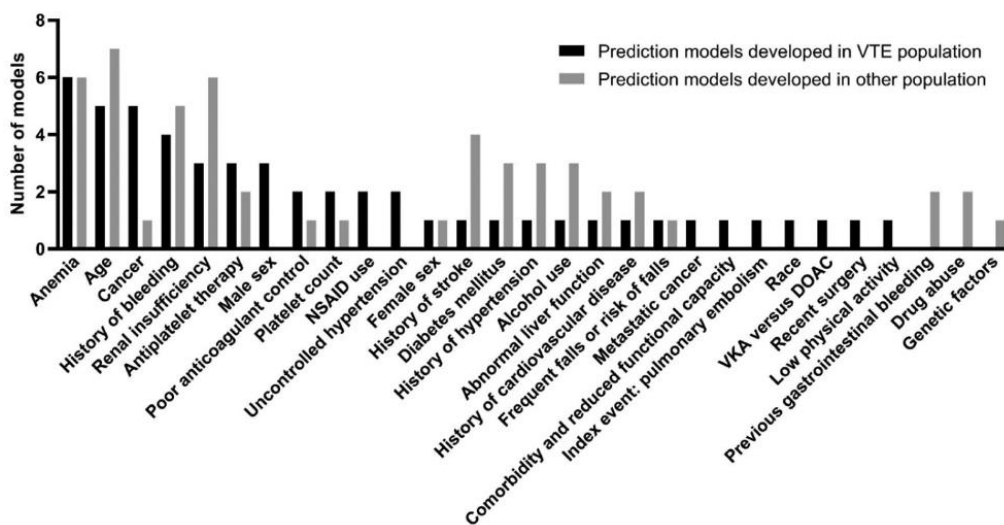


Figura 10. Factores de riesgo incluidos en los modelos de sangrado durante la anticoagulación; Tomada de De Winter et al.³⁶; VTE: enfermedad tromboembólica; DOAC: anticoagulante oral de acción directa; NSAID: antiinflamatorio no esteroideo; VKA: antagonista de la vitamina K.

En la actualidad, no existe un método validado para cuantificar el riesgo de sangrado mayor durante la anticoagulación en la fase extendida y de una manera efectiva para utilizar esta estimación de riesgo en la toma de decisiones sobre la terapia

indefinida³⁷. Por lo que la mayoría de las guías actuales sobre la ETV dejan la elección de la escala de riesgo de sangrado al clínico^{9,33}, salvo la guía de ETV de NICE de 2020³¹, que recomienda la escala HAS-BLED y aconseja interrumpir la anticoagulación si la puntuación es 4 y no se puede modificar.

No obstante, un nuevo modelo de predicción validado recientemente, la escala VTE-BLEED, parece ser una herramienta eficaz para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes tratados con ACODs, en comparación con otras escalas disponibles hasta la fecha⁶⁷⁻⁶⁹. Es importante destacar que este modelo es uno de los pocos que ha evaluado el rendimiento de las puntuaciones de predicción después de los primeros 3-6 meses, destacando que el riesgo de sangrado no es constante a lo largo del periodo de tratamiento anticoagulante. Klok et al.⁶¹ describieron que los pacientes con EP no provocada identificados como de alto riesgo de sangrado mayor según la escala VTE-BLEED, no mostraron una mayor incidencia de ETV recurrente después de suspender la anticoagulación. Este hallazgo respalda la potencial utilidad de esta puntuación en la toma de decisiones de manejo sobre la duración óptima del tratamiento anticoagulante.

Como hemos visto, en pacientes en los que existe un riesgo de recurrencia y a la vez un riesgo de sangrado relevantes, la decisión de mantener la anticoagulación indefinida o finalizar tras 3-6 meses de tratamiento resulta complicada. Kearon et al.³⁷ han categorizado a los pacientes sin cáncer en 4 grupos de riesgo de recurrencia ascendente y, en relación al grupo de riesgo de sangrado que representen, hacen recomendaciones (fuertes o débiles) sobre la interrupción o la continuación de la anticoagulación para cada una de las 12 (4x3) combinaciones de riesgo de recurrencia y sangrado [tabla 10]. Así, si existe un riesgo muy alto de sangrado que no puede corregirse, incluso en pacientes con alto riesgo de recurrencia, proponen suspender la anticoagulación.

Tabla 10

Estimación del descenso de recurrencia de ETV, incremento de sangrado mayor y asociación de mortalidad a 5 años de anticoagulación indefinida vs no anticoagulación en pacientes con diferentes combinaciones de riesgo de recurrencia de ETV y riesgo hemorrágico.

Grupo de riesgo de recurrencia (de menor a mayor riesgo)		Grupo de riesgo de sangrado					
		Bajo		Intermedio		Alto	
Cirugía	ETV	↓2.6 (0.1 fatal)	+0.2 (fatal)	↓2.6 (0.1 fatal)	+0.4 (fatal)	↓2.6 (0.1 fatal)	+2.1 (fatal)
	Sangrado	↑2.4 (0.3 fatal)		↑4.9 (0.5 fatal)		↑19.6 (2.2 fatal)	
No cirugía o TVP distal no provocada	ETV	↓13.2 (0.5 fatal)	-0.2 (fatal)	↓13.2 (0.5 fatal)	+0.0 (fatal)	↓13.2 (0.5 fatal)	+1.7 (fatal)
	Sangrado	↑2.4 (0.3 fatal)		↑4.9 (0.5 fatal)		↑19.6 (2.2 fatal)	
TVP proximal no provocada o EP	ETV	↓26.4 (1 fatal)	-0.7 (fatal)	↓26.4 (1 fatal)	-0.5 (fatal)	↓26.4 (1 fatal)	+1.2 (fatal)
	Sangrado	↑2.4 (0.3 fatal)		↑4.9 (0.5 fatal)		↑19.6 (2.2 fatal)	
Segunda TVP proximal no provocada o EP	ETV	↓39.6 (1.4 fatal)	-1.1 (fatal)	↓39.6 (1.4 fatal)	-0.9 (fatal)	↓39.6 (1.4 fatal)	+0.6* (fatal)
	Sangrado	↑2.4 (0.3 fatal)		↑4.9 (0.5 fatal)		↑19.6 (2.2 fatal)	

Nota. Adaptada de Kearon et al.³⁷; El código de colores muestra la diferencia neta estimada de mortalidad en relación con recurrencia de ETV y riesgo hemorrágico, y su recomendación de anticoagulación de forma indefinida; *A pesar del promedio estimado de muertes, la recomendación proporcionada es débil en contra de anticoagulación indefinida; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar.

■ Color verde oscuro: indica recomendación fuerte a favor; ■ Color verde claro: indica recomendación débil a favor; ■ Color rojo claro: indica recomendación débil en contra; ■ Color rojo oscuro: indica recomendación fuerte en contra.

3.2 Insuficiencia cardíaca

3.2.1 Concepto

La IC es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de síntomas y/o signos derivados de alteraciones cardíacas estructurales y/o funcionales, confirmadas por niveles elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica. Esta condición abarca diferentes etiologías y mecanismos fisiopatológicos que hace que definirla sea complejo. Algunas de las definiciones disponibles hasta la fecha se centran en las características diagnósticas del síndrome clínico^{70,71}, mientras que otras abordan la definición desde la perspectiva de sus aspectos hemodinámicos y fisiopatológicos^{72,73}.

Desde el punto de vista clínico, la IC se presenta como un síndrome complejo con síntomas típicos (siendo la disnea la manifestación más común) que pueden ir acompañados o no de signos característicos, como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edemas periféricos. Sin embargo, estos síntomas y signos no son específicos de la IC y pueden ser extremadamente subjetivos, lo que dificulta la clasificación precisa de los pacientes. Además, esta definición clínica se limita a las etapas donde los síntomas clínicos son evidentes, pero la enfermedad puede estar presente de manera asintomática con anomalías cardíacas⁷¹. La detección temprana de estas anomalías es crucial, ya que permite un tratamiento eficaz y puede llegar a reducir la mortalidad en estos pacientes.

Fisiopatológicamente, la IC se caracteriza por la dificultad del corazón para bombear sangre oxigenada a la circulación, lo que resulta en una incapacidad para satisfacer las necesidades del organismo, tanto en reposo como durante el estrés⁷⁴. Esto es debido a que existe una anomalía cardíaca estructural o funcional que produce una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas⁷¹. Esta definición es compleja, y a menudo es difícil de aplicar en la práctica clínica.

Por otro lado, marcadores biológicos, como el péptido natriurético cerebral (BNP) y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-ProBNP), desempeñan un papel importante en el apoyo o descarte del diagnóstico de IC, y su valor está cada vez más reconocido en la práctica clínica. No obstante, otras condiciones diferentes a la propia IC pueden alterar los niveles de péptido natriurético [como la enfermedad renal crónica (ERC), la FA, la ETV y la edad, entre otras], por lo que es importante una interpretación individualizada. Además, los cambios en los niveles de estos marcadores deben interpretarse en relación con los niveles iniciales del paciente. Por lo general, los péptidos natriuréticos tienden a elevarse durante períodos de descompensación en comparación con períodos compensados, lo que refleja cambios temporales dinámicos en un mismo paciente.

Ante la creciente necesidad de estandarización en la definición de IC, Bozkurt et al. propusieron en 2021 una definición y clasificación universal, como parte del informe

sobre la Definición Universal de la Insuficiencia Cardíaca⁷⁵, que ha sido integrada en las últimas guías terapéuticas^{70,71}. Según esta propuesta, la IC se define como un síndrome clínico caracterizado por síntomas y/o signos causados por una alteración cardíaca estructural y/o funcional. Esta alteración puede ser identificada mediante diversos criterios, como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 50%, la presencia de cavidades dilatadas, una relación E/E' mayor a 15, hipertrofia ventricular moderada/grave o lesiones valvulares obstructivas moderadas/severas. Además, se requiere la presencia de niveles elevados de péptido natriurético (NT-ProBNP ≥ 125 pg/mL, o ≥ 300 pg/mL en entorno hospitalario) o bien evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica mediante pruebas de imagen (radiografía de tórax o ecocardiograma) o medidas hemodinámicas (cateterismo derecho, cateterismo de arterial pulmonar) en reposo o durante el esfuerzo [figura 11]. Esta definición abarca tanto los aspectos clínicos como los resultados de pruebas diagnósticas, lo que permite una caracterización más completa y precisa del síndrome de IC.

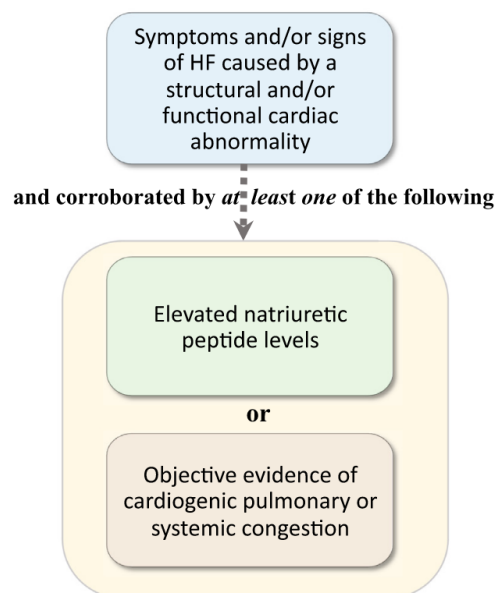


Figura 11. Definición universal de la insuficiencia cardíaca; Tomada de Bozkurt et al.⁷⁵; HF: insuficiencia cardíaca.

3.2.2 Clasificación

3.2.2.1 En función de la sintomatología

La definición actual de la IC se centra en una condición clínica sintomática, lo que deja fuera las etapas asintomáticas de los pacientes en riesgo o aquellos con enfermedad cardíaca estructural. Identificar estas etapas tempranas podría permitir iniciar el tratamiento precozmente y reducir potencialmente la mortalidad en estos pacientes. Para abordar esta limitación y reconocer el papel evolutivo de los biomarcadores en la detección de pacientes con enfermedad cardíaca estructural y subclínica, se ha planteado la clasificación de la IC por etapas. Tanto la actual clasificación de la IC de la *American College of Cardiology (ACC)* y la *American Heart Association (AHA)*, como las etapas revisadas propuestas en la definición universal de la IC, consideran la IC como un continuo de enfermedad con etapas presintomáticas^{70,75}. Esto permite incluir a los pacientes en riesgo en el espectro de la enfermedad y facilita la implementación de estrategias de tratamiento dirigidas a la prevención de la IC.

Proponen las etapas de la siguiente manera: En riesgo de IC (etapa A) para pacientes en riesgo de IC, pero sin síntomas o signos actuales o anteriores de IC y sin evidencia estructural o biomarcadores de enfermedad cardíaca; no todos los pacientes clasificados en esta etapa desarrollarán IC, pero la intervención en factores de riesgo puede ser justificada. Pre-IC (etapa B), para pacientes sin síntomas o signos actuales o anteriores de IC, pero con evidencia de enfermedad cardíaca estructural o función cardíaca anómala, o niveles elevados de péptidos natriuréticos. IC sintomática (etapa C), para pacientes con síntomas y/o signos actuales o anteriores de IC causados por una alteración cardíaca estructural y/o funcional. IC avanzada (etapa D), para pacientes con síntomas y/o signos graves de IC en reposo, hospitalizaciones recurrentes a pesar de un manejo y terapia dirigidos por las Guías de Manejo de la Terapia Médica Óptima (GDMT, por sus siglas en inglés), refractarios o intolerantes a GDMT, que requieren terapias avanzadas como consideración para trasplante, soporte circulatorio mecánico o cuidados paliativos [figura 12].

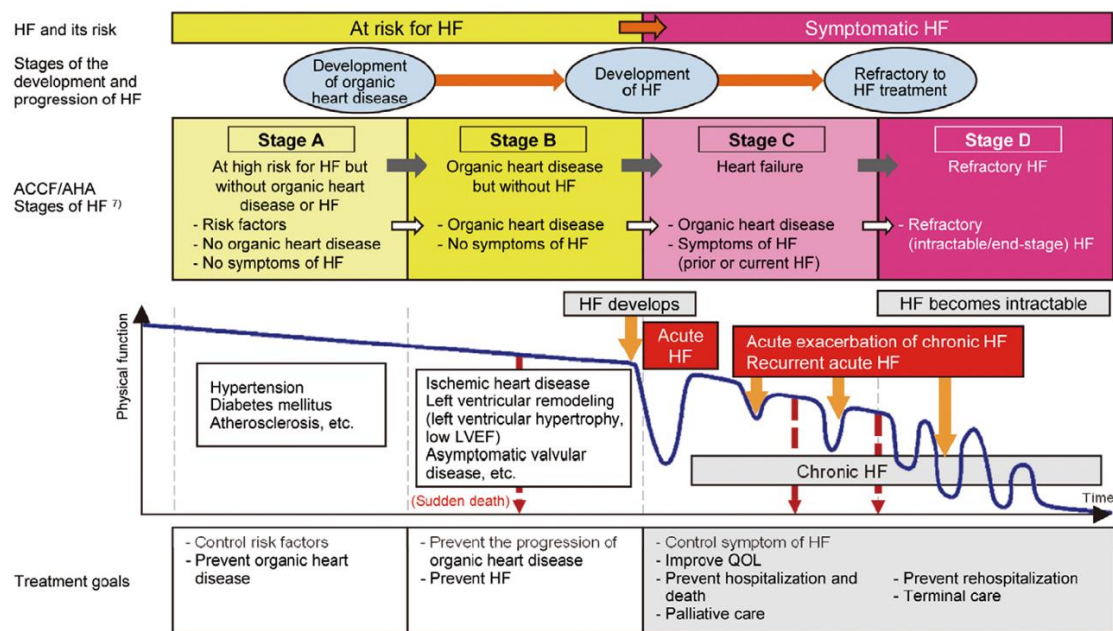


Figura 12. Etapas en el desarrollo y progresión de la insuficiencia cardíaca y objetivos de tratamiento por etapa; Tomada de Tsutsui et al⁷⁶; ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association; HF: insuficiencia cardíaca; LVEF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; QOL: calidad de vida.

Clasificación de la NYHA: La clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) se introdujo en 1928 para evaluar la gravedad de la IC según los síntomas. Este sistema categoriza la gravedad desde la ausencia de limitaciones al esfuerzo (clase I), hasta una leve (clase II) o marcada limitación al esfuerzo (clase III), o incluso la presencia de síntomas en reposo (clase IV)⁷⁷. Actualmente, esta clasificación se emplea para evaluar los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con IC sintomática (etapa C) o IC avanzada (etapa D). Aunque es subjetiva y puede variar con el tiempo, la clasificación NYHA es un predictor independiente de la mortalidad, y se utiliza ampliamente en la práctica clínica para determinar la idoneidad de los pacientes para diferentes estrategias de tratamiento. Los médicos la asignan al inicio del diagnóstico y posteriormente durante el seguimiento del paciente con IC. Incluso si un paciente con IC sintomática (etapa C) mejora con el tratamiento y se vuelve asintomático (clase NYHA I), aún se le considera en la etapa C^{70,75}. El empeoramiento de la clase funcional de la NYHA se relaciona con un peor pronóstico, por lo que cualquier paciente sintomático con IC debe recibir una optimización adicional del tratamiento médico adecuado.

3.2.2.2 En función de la FEVI

La principal terminología utilizada históricamente para describir la IC se basa en la medición de la FEVI. La FEVI es crucial en la clasificación de pacientes con IC debido a las diferencias significativas en datos demográficos, pronóstico y respuesta a los tratamientos entre esos grupos, y porque la mayoría de los ensayos clínicos seleccionan pacientes en función de su FEVI.

La IC abarca un amplio espectro de alteraciones, desde pacientes con FEVI preservada ($\geq 50\%$; IC-FEp), hasta pacientes con FEVI reducida ($\leq 40\%$; IC-FEr). Aquellos con una FEVI entre 41-49% se encuentran en un área intermedia definida como IC con fracción de eyección levemente reducida (IC-FElr) [tabla 11]. Los pacientes con IC-FElr comparten características con los pacientes con IC-FEr y parecen beneficiarse de tratamientos también similares, aunque los pacientes ambulatorios con IC-FElr tienen mortalidad menor, al igual que los pacientes con IC-FEp⁷¹. La IC con una FEVI de $\leq 40\%$, con un aumento de ≥ 10 puntos desde la FEVI inicial y una segunda medición de FEVI de $> 40\%$, se considera IC con FEVI mejorada (IC-FEmej)⁷⁵. Se recomienda continuar con la terapia médica guiada por directrices en pacientes con IC-FEmej, independientemente de si la FEVI mejora al rango normal ($\geq 50\%$), especialmente en vista de los resultados del ensayo TRED-HF⁷⁸.

Tabla 11.

Definiciones de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, ligeramente reducida y preservada.

Tipos de IC	IC-FEr	IC-FElr	IC-FEp
CRITERIOS	1	Síntomas \pm signos*	Síntomas \pm signos*
	2	FEVI $\leq 40\%$	FEVI 41-49%
	3	-	-

* Los signos pueden estar ausentes en las fases tempranas de la IC (especialmente en la IC-FEp) y en pacientes que reciben tratamiento óptimo.

** Para el diagnóstico de la IC-FEp, cuanto mayor sea el número de anomalías, mayor es la probabilidad de IC-FEp.

Nota. Adaptada de McDonagh et al.⁷¹; IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FEr: IC con FEVI reducida; IC-FElr: IC con FEVI levemente reducida; IC-FEp: IC con FEVI preservada; VI: ventrículo izquierdo.

Detectar pacientes con IC-FEp es más desafiante que diagnosticar aquellos con IC-FEr. Por lo general, los pacientes con IC-FEp no presentan dilatación del ventrículo izquierdo (VI), sino que a menudo tienen un aumento en el grosor de la pared del VI y/o un aumento del tamaño de la aurícula izquierda, indicativos de un incremento en las presiones de llenado. Además, la mayoría de ellos presentan alteración en la capacidad de llenado del VI, también conocida como disfunción diastólica, que suele ser la causa probable de la IC en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes con IC-FEr también tienen disfunción diastólica, y se han observado sutiles alteraciones en la función sistólica en pacientes con IC-FEp⁷⁹.

3.2.3 Epidemiología

La prevalencia de la IC varía según la definición aplicada, pero se estima que 64,3 millones de personas viven con IC en todo el mundo⁸⁰. En los países desarrollados, aproximadamente el 2% de la población adulta general padece IC, una cifra que aumenta significativamente a más del 10% entre las personas mayores de 70 años^{71,81}. Existe un aumento en el número absoluto de pacientes con IC debido al envejecimiento de la población, al crecimiento global y al aumento de la supervivencia después del diagnóstico⁸². Sin embargo, parte de este aumento podría atribuirse al reconocimiento reciente de la IC-FEp como un subtipo importante de IC. A pesar de las variaciones en los criterios de diagnóstico, la mayoría de los estudios sugieren que más de la mitad de los casos de IC presentan una FEVI preservada, y esta proporción está en aumento constante, pudiendo convertirse en la forma más común de IC en el futuro⁷⁰. Un metaanálisis basado en un cribado ecocardiográfico en la población general reveló una prevalencia del 4,2% en los países desarrollados, muy por encima del valor estimado en la mayoría de los estudios mencionados. Esto sugiere que una parte significativa de los pacientes con IC, especialmente aquellos con IC-FEp, pueden permanecer sin ser detectados⁸³. En cambio, es probable que la prevalencia de la IC-FEr permanezca estable o incluso disminuya debido, en gran parte, a los tratamientos y estrategias mejorados en este grupo⁸⁴.

No obstante, la incidencia de la IC podría estar disminuyendo⁸¹, y esta tendencia parece ser más acusada en pacientes con IC-FEr⁸⁵. En adultos de países europeos, la incidencia de IC se sitúa en aproximadamente tres a cinco casos por cada 1000 personas-año. Un estudio realizado por Conrad et al. observó una disminución del 7% en la incidencia de IC entre 2002 y 2014, pasando de 3,6 a 3,3 casos por cada 1000 personas-año. Esta reducción fue principalmente notable en pacientes de entre 60 y 84 años, mientras que se mantuvo estable en pacientes de edades extremas⁸⁶.

3.2.4 Mortalidad

En las últimas tres décadas ha habido una mejora notable en el pronóstico de los pacientes con IC. Sin embargo, a pesar de estos avances, el pronóstico sigue siendo pobre y la calidad de vida sigue estando severamente reducida⁸¹. Es crucial estimar el pronóstico de morbilidad, discapacidad y mortalidad de la IC, ya que ayuda a los pacientes, a sus familias y a los médicos a tomar decisiones sobre el tipo y el momento adecuados de las terapias, y a la planificación de los servicios sociales y de salud. Aunque se han identificado numerosos marcadores pronósticos de mortalidad y hospitalización por IC en estos pacientes, su aplicabilidad clínica es limitada y la estratificación precisa del riesgo en la IC sigue siendo un desafío.

Las estimaciones de mortalidad por IC varían considerablemente debido a diversos factores, como el diseño del estudio, el riesgo inicial de la población estudiada, los criterios diagnósticos utilizados y el sesgo asociado a la exclusión de pacientes con FEVI preservada no diagnosticada. Un reciente metaanálisis que incluyó a más de 1,5 millones de pacientes con IC estimó que la supervivencia a 1, 2, 5 y 10 años fue del 87%, 73%, 57% y 35%, respectivamente⁸⁷. En la actualidad, aproximadamente un 20% más de personas sobreviven en comparación con la primera mitad del siglo XX. Si bien la supervivencia de la IC mejoró considerablemente hasta 1990, solo ha experimentado mejoras modestas desde entonces⁸¹, y estas se deben probablemente a los avances en la tecnología de diagnóstico para identificar las formas más leves de IC. El persistente alto riesgo asociado con la IC posiblemente refleje el envejecimiento de la población multimórbida, junto con un estancamiento en la supervivencia⁸⁸.

3.2.5 Etiología de la IC

La etiología de la IC es variada, y no hay un sistema único de clasificación acordado para sus causas. A menudo, hay una superposición de categorías potenciales, lo que significa que los pacientes pueden tener varias enfermedades diferentes, tanto cardiovasculares como no cardiovasculares, que contribuyen al desarrollo de IC [tabla 12]⁷⁹. Con el avance en la capacidad para detectar lesiones miocárdicas y una mayor conciencia sobre la cardiotoxicidad y patrones de lesión, es probable que la etapa pre-IC, o etapa B de la IC, continúe aumentando. Más allá de simplemente clasificar según la FEVI y estadificar la IC, es crucial investigar la causa subyacente de la IC, ya que el tratamiento adecuado puede variar dependiendo de esta causa⁷⁰.

Tabla 12

Etiología de la Insuficiencia Cardíaca.

Miocardopatía		
Cardiopatía isquémica	Cicatriz de miocardio	
	Aturdimiento/hibernación del miocardio	
	Enfermedad epicárdica de las arterias coronarias	
	Microcirculación coronaria anormal	
	Disfunción endotelial	
Daño tóxico	Abuso de sustancias recreativas	Alcohol, cocaína, anfetaminas, esteroides anabólicos.
	Metales pesados	Cobre, hierro, plomo, cobalto
	Medicamentos	Fármacos citostáticos (p. ej. Antraciclinas), fármacos inmunomoduladores (p.ej. anticuerpos como trastuzumab, cetuximab), fármacos antidepresivos, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos.
	Radiación	
Daño inmunomediado y daño inflamatorio	Relacionado con la infección	Bacterias, espiroquetas, hongos, protozoos, parásitos (p.ej. enfermedad de Chagas), rickettsias, virus (p.ej. VIH)
	No relacionado con la infección	Miocarditis linfocítica/de células gigantes, enfermedades autoinmunes (p.ej. enfermedad de Graves, artritis reumatoide, conectivopatías), hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica.
Infiltración	Relacionado con malignidad	Infiltración directa y metástasis
	No relacionado con malignidad	Amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis (hierro), enfermedades por almacenamiento de glucógeno (p. ej. Enfermedad de Pompe), enfermedades por almacenamiento lisosómico (p.ej. enfermedad de Fabry).
Daño metabólico	Hormonal	Enfermedad tiroidea, paratiroidea, acromegalia, déficit de GH, hipercortisolemia, enfermedad de Crohn, enfermedad de Addison, Diabetes Mellitus, síndrome metabólico, feocromocitoma, patologías relacionadas con el embarazo/puerperio.

(continúa en la página siguiente)

	Nutricional	Déficit de tiamina, L-carnitina, selenio, hierro, fosfato, calcio, malnutrición, obesidad,
Alteraciones genéticas	Formas diversas	HCM, DCM, ARVC, miocardiopatía restrictiva, distrofias musculares y laminopatías.
Condiciones de sobrecarga patológicas		
Hipertensión		
Valvulopatía y defecto miocárdico estructural	Adquirido	Enfermedades de las válvulas mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar.
	Congénito	Defectos congénitos del tabique auricular y ventricular y otros.
Patología de pericardio y endomiocardio	Pericardio	Pericarditis constrictiva, derrame pericárdico.
	Endomiocardio	HES, EMF, fibroelastosis endocárdica.
Alto requerimiento		Anemia severa, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, fístula arteriovenosa, embarazo.
Sobrecarga volumen		Fracaso renal, iatrogenia con fluidoterapia.
Arritmias		
Taquiarritmias		Arritmias auriculares y ventriculares
Bradiarritmias		Disfunción del nodo sinusal, alteraciones en la conducción.

Nota. Adaptada de Ponikowski et al.⁷⁹; ARVC: cardiomiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, DCM: cardiomiopatía dilatada, EMF: fibrosis endomiocárdica, GH: hormona de crecimiento, HCM: cardiomiopatía hipertrófica, HES: síndrome hipereosinofílico, VIH: virus inmunodeficiencia humana.

3.3 Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con insuficiencia cardíaca

3.3.1 Introducción

La ETV es una enfermedad multifactorial que a menudo se presenta asociada a otras comorbilidades, entre ellas la IC. Estudios previos han identificado a la IC como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETV^{89,90} debido, en gran parte, al estado protrombótico que presentan estos pacientes^{91,92}. Se estima que la IC crónica puede estar presente entre los antecedentes de los pacientes que desarrollan un evento trombótico en un 10-20% de los casos, considerándose la comorbilidad cardiovascular más prevalente en pacientes con EP^{93,94}. Además, diversos estudios han demostrado que un evento trombótico en el seno de una hospitalización por IC aguda conlleva una mayor morbimortalidad y tasa de reingresos⁹⁵⁻⁹⁷. Considerando esta última circunstancia, varios estudios han investigado la necesidad de tratamiento

antitrombótico en pacientes con IC en ritmo sinusal y sin otra indicación clara para su uso, sin que se haya demostrado un claro beneficio⁹⁸⁻¹⁰¹.

Sin embargo, existe escasa evidencia sobre el impacto específico del antecedente de IC en pacientes con EP aguda, tanto en su forma de presentación como en su evolución y complicaciones a corto y largo plazo. Se han evaluado diferentes herramientas pronósticas para analizar el riesgo de recurrencia, mortalidad y sangrado en pacientes que experimentan un evento trombotico, y son pocas las que incluyen la IC entre sus parámetros^{19,48,64}. La escala PESI¹⁹ y su versión simplificada, PESIs²⁰, sí consideran la IC como factor de riesgo de mortalidad precoz en pacientes con EP. No obstante, otros estudios no han podido establecer que la IC sea un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con EP¹⁰². En cuanto al riesgo de sangrado, no existe un consenso claro sobre el impacto que el antecedente de IC pueda tener en los pacientes con EP aguda. Mientras algunos autores defienden que la IC aumenta el riesgo de sangrado mayor en estos pacientes^{94,103}, otros no encuentran una clara asociación¹⁰⁴.

Además, existe una creciente observación sobre las diferencias pronósticas entre los pacientes con IC en función de la FEVI, que recomiendan considerar a los pacientes con IC y FEVI reducida como un subgrupo de peor pronóstico⁸⁷. Pero, hasta la fecha, ninguna de las escalas utilizadas en el contexto de ETV refleja la diferencia pronóstica entre pacientes con IC según si presentan la FEVI reducida o preservada, hecho que sí se valora en otras enfermedades cardiovasculares con alta prevalencia y morbimortalidad¹⁰⁵.

3.3.2 Incidencia de ETV en pacientes con IC

La incidencia de ETV en pacientes con IC varía ampliamente, desde el 1% hasta el 26%^{101,106}, pudiendo ser una cifra infraestimada, ya que muchos de los síntomas de la EP en pacientes con IC pueden atribuirse a manifestaciones de la propia IC y no llegar al diagnóstico de ETV⁹⁷.

En los pacientes ingresados por IC aguda, se calcula que el riesgo de desarrollar un evento trombótico es de dos a tres veces mayor que en aquellos sin IC^{89,106-109}, considerándose la IC aguda como un factor de riesgo independiente para desarrollar ETV. Este riesgo es particularmente elevado durante los primeros 30 días tras el diagnóstico de IC, pero persiste en cierta medida durante el seguimiento a largo plazo^{95,110}, con una incidencia de reingresos por ETV descrita de hasta un 3,9%¹⁰⁷. Además, la presentación de un evento trombótico durante una hospitalización por IC aguda se ha asociado con un aumento de la mortalidad y los reingresos por IC⁹⁵⁻⁹⁷. Aproximadamente el 11% de todas las hospitalizaciones se deben a IC aguda, y se prevé que este porcentaje aumente debido a las actuales tendencias demográficas de envejecimiento poblacional¹¹¹. Por lo tanto, parece razonable prestar especial atención a esta complicación en este grupo de pacientes. No obstante, a pesar de este envejecimiento poblacional, parece haber una tendencia decreciente en las EP fatales en estos pacientes, presumiblemente debido a mejoras en la profilaxis y, sobre todo, en el diagnóstico temprano de esta patología¹¹².

3.3.3 IC como factor de riesgo para ETV

Estudios previos han descrito que la IC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETV^{89,90,110,113-115}. Una revisión sistemática sobre el desarrollo de ETV en pacientes ingresados por IC aguda reveló que la IC parece ser un factor de riesgo independiente para la ETV tras ajustar por factores de confusión⁸⁹. Este mayor riesgo observado en los pacientes con IC parece que persiste tras el alta hospitalaria^{95,110}. Sin embargo, en relación con la IC crónica parece haber más discrepancias. Varios estudios muestran que IC crónica es un factor de riesgo independiente para ETV^{90,114,115} y algunos autores añaden que este riesgo es aún mayor en pacientes con FEVI reducida¹¹³. Por el contrario, en otros estudios la IC crónica no parece estar relacionado de forma independiente con la ETV¹¹⁶.

Según la *European Society of Cardiology (ESC)*, la IC se considera un factor de riesgo moderado para un primer evento de ETV, y la hospitalización por IC aguda en los últimos 3 meses un factor de riesgo fuerte⁹. Por otro lado, la ISTH clasifica los episodios

de ETV como provocados por un factor de riesgo transitorio, provocados por un factor de riesgo persistente o no provocados¹⁵, y considera la ETV que se presenta tras un ingreso hospitalario por IC de más de 3 días como provocada por un factor de riesgo transitorio mayor.

En cambio, el riesgo asociado a la IC crónica no parece estar bien definido y varía considerablemente entre estudios¹¹⁴. Algunos pacientes que desarrollan un evento trombótico tienen comorbilidades persistentes graves que hacen que el evento esté asociado a un factor provocador persistente, siendo el cáncer el más significativo. Además, existe evidencia acumulada que sugiere que las condiciones inflamatorias crónicas también podrían actuar como factores desencadenantes persistentes¹¹⁷⁻¹¹⁹. Sin embargo, la presencia de comorbilidades que no influyen directamente en el desarrollo de la ETV no afectará la categorización de la trombosis como provocada o no provocada. Determinar si dicha comorbilidad está lo suficientemente asociada con el evento trombótico como para catalogarlo como provocado, como ocurre con la IC crónica, puede ser desafiante¹⁵ y pueden ser necesarias medidas de evaluación adicionales. Algunos autores defienden que la IC es un factor de riesgo persistente menor para el desarrollo de una ETV provocada, descartando la IC como factor de riesgo a largo plazo para la ETV recurrente¹²⁰. Las directrices de la ESC asocian la IC con un riesgo intermedio de recurrencia de ETV (definido como del 3% al 8% por año), si se suspende la anticoagulación tras 3-6 meses de tratamiento⁹.

3.3.4 Fisiopatología de la ETV en pacientes con IC

Los pacientes con IC no solo presentan un mayor riesgo de eventos cardioembólicos e ictus isquémicos, sino que también tienen un riesgo aumentado de ETV debido, en gran parte, al estado protrombótico presente en estos pacientes^{91,92,121,122}. Los eventos trombóticos ocurren con frecuencia en pacientes con IC independientemente de la etiología de la propia IC, de sus comorbilidades o del tipo de ETV [figura 13]. Incluso aquellos pacientes sin síntomas evidentes de IC pero con alteraciones ecocardiográficas previas también muestran un riesgo trombótico

incrementado, sugiriendo que estas alteraciones pueden servir como indicadores predictivos de ETV¹¹⁰.

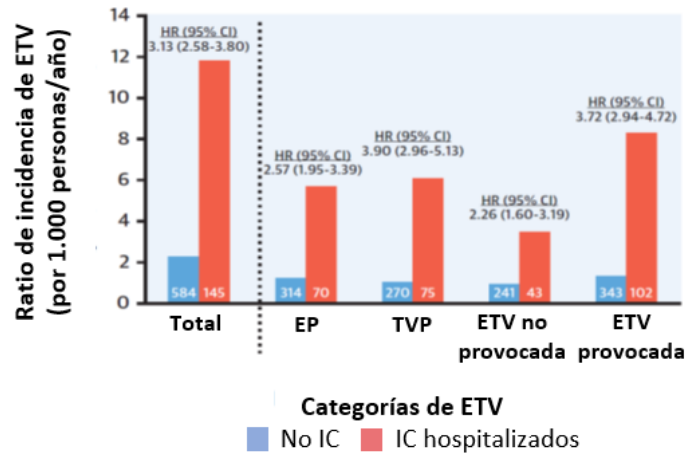


Figura 13. Tasa de incidencia de ETV por 1.000 personas-año y categorías de ETV según la presencia de IC; Adaptada de Fanola et al.¹¹⁰; EP: embolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; ETV: enfermedad tromboembólica; IC: insuficiencia cardíaca; HR: hazard ratio; CI: intervalo de confianza.

Los mecanismos exactos que subyacen a la trombosis en la IC aún no se comprenden completamente, aunque parece que todos los componentes de la tríada de Virchow (hipercoagulabilidad, estasis y lesión endotelial) están en cierta medida presentes en estos pacientes^{91,92,121,122} [figura 14].

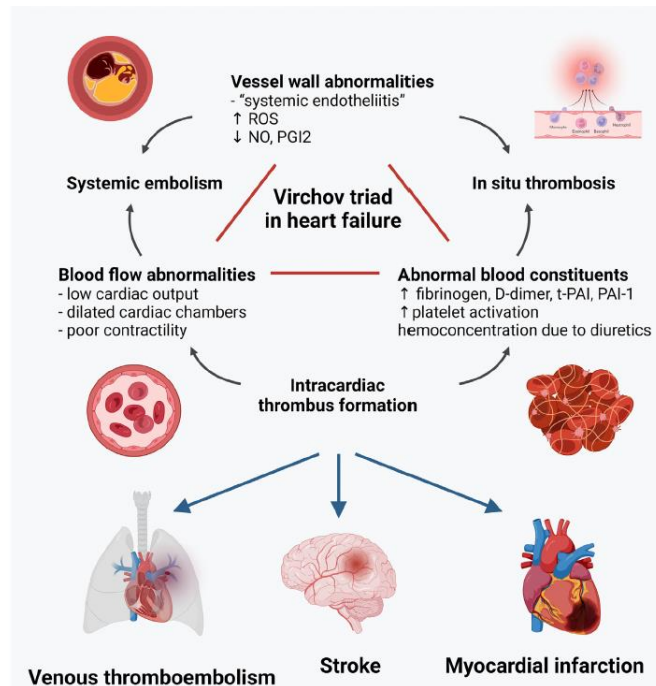


Figura 14. Mecanismos subyacentes a los trastornos de coagulación en la insuficiencia cardíaca; Tomada de Siniarski et al.¹²¹; NO: óxido nítrico; PAI-1: inhibidor-1 del activador de plasminógeno; PGI2: prostaglandina I2; ROS: especies reactivas de oxígeno; t-PA: activador tisular del plasminógeno.

Hipercoagulabilidad: Los pacientes con IC presentan niveles elevados de numerosos biomarcadores de activación plaquetaria (p-selectina, betatromboglobulina, ligando CD40, molécula de adhesión plaquetaria) así como de sustratos de la trombina (fibrinógeno, fibrinopéptido A y DD), lo que sugiere una mayor activación plaquetaria en estos pacientes^{91,114}. Esta hiperreactividad plaquetaria, junto con la inflamación crónica causada por la hipoxia crónica que existe, el aumento de los niveles de procoagulantes y las alteraciones en la fibrinólisis, contribuyen a la hipercoagulabilidad observada en los pacientes con IC^{92,121}.

Estasis: La presencia de estasis venosa secundaria a un bajo gasto cardíaco en pacientes con IC podría favorecer la formación de trombos. La inmovilidad que puedan experimentar estos pacientes, sumada al aumento de la presión que existe a nivel de las extremidades inferiores, también podrían contribuir a esta estasis venosa. Además, el aumento de la presión venosa central en estos casos puede resultar en un cierto grado de estasis venosa en las extremidades^{92,114}.

Lesión endotelial: La disfunción endotelial es común en pacientes con IC, favorecida por la presencia de una vasodilatación reducida y un estado protrombótico inflamatorio. En este contexto, el óxido nítrico (NO) parece desempeñar un papel crucial debido a la activación neurohormonal que se produce en los pacientes con IC¹²³. El endotelio expuesto inicia una cascada de adhesión, activación y agregación plaquetaria que conduce a la formación de trombos oclusivos. El factor tisular, expuesto tras la rotura de la placa, interactúa estrechamente con la vía intrínseca de la coagulación, generando finalmente trombina. Esta trombina cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina, dando como resultado un coágulo estable compuesto por plaquetas y fibrina⁹¹. Así, niveles elevados de citoquinas inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa e interleucina IL-1), niveles reducidos de factores antitrombóticos (NO y trombomodulina) y niveles elevados de factor Von Willebrand y factor tisular indican la presencia de un trastorno disfuncional del endotelio en pacientes con IC⁹¹.

3.3.4.1 Alteraciones en la coagulación según el tipo de FEVI

La IC se clasifica en tres subtipos según la FEVI, en IC con FEVI reducida, IC con FEVI levemente reducida e IC con FEVI preservada. Cada subtipo presenta características específicas y enfermedades concomitantes que las diferencian, incluido un riesgo variable de complicaciones tromboembólicas.

Estudios recientes revelan que el factor tisular se encuentra en los vasos capilares en cantidades inversamente proporcionales a la FEVI del paciente¹²⁴. Esta observación proporciona un mecanismo plausible que conecta la IC con la ETV, y más concretamente con la gravedad de la IC. Además de una profunda disfunción endotelial, los pacientes con IC-FEVI muestran una actividad excesiva de catecolaminas, una mayor activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y un elevado número de citoquinas inflamatorias^{89,125}. Todos estos mecanismos, combinados con una mayor reducción de movilidad debido a una baja tolerancia al ejercicio, conducen a un aumento de la coagulabilidad y a una mayor activación plaquetaria en este subgrupo de pacientes^{91,126}.

Aun así, la relación entre la severidad de la IC y el riesgo trombótico no parece estar bien establecida. Varios estudios sugieren que el riesgo de desarrollar una ETV es mayor en pacientes con IC severa; sin embargo, no queda clara la definición de la IC severa que se relaciona con el riesgo de ETV. En el estudio realizado por Mebazaa et al.¹⁰⁴, se encontró un mayor riesgo de ETV en pacientes con IC severa (definida como NT-ProBNP >1906 pg/dL) en comparación con pacientes con IC no severa o sin IC, y plantearon el parámetro NT-ProBNP como mejor predictor a corto plazo del riesgo de ETV, por encima de la FEVI y de la escala NYHA. Otros biomarcadores hemostáticos, como los niveles elevados de DD, también parecen predecir tasas más altas de ETV en pacientes con IC¹²⁷. Pero la mayoría de estudios sugieren que el riesgo de ETV en pacientes con IC puede clasificarse y correlacionarse según el grado de disfunción ventricular izquierda^{106,113,128}. Howell et al.¹¹³ describen que por cada disminución del 5% en la FEVI hubo un aumento asociado del riesgo del 18% para eventos trombóticos. Aispuru et al.¹²⁹ también consideran la FEVI como un buen marcador de riesgo para ETV a corto y largo plazo, junto con niveles elevados de fibrinógeno y DD.

No obstante, no todos los estudios respaldan una asociación directa entre la severidad de la IC y el riesgo de ETV¹¹⁰. Algunos sostienen que, a pesar de la fisiopatología favorable para la ETV en pacientes con FEVI reducida, los pacientes con FEVI preservada también pueden tener un alto riesgo trombótico debido al aumento en la rigidez del VI y la mala *compliance* miocárdica que presentan¹²⁰.

3.3.4.2 Otras situaciones que favorecen la ETV en pacientes con IC

La presencia de factores de riesgo cardiovasculares, como son la obesidad, la HTA, la DM, el tabaquismo y la dislipemia, comunes en pacientes con IC, se ha asociado con un mayor riesgo de ETV. Además, las enfermedades concomitantes que suelen estar presentes en pacientes con IC, como la miocardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, así como las situaciones frecuentes en pacientes con IC descompensada, como las infecciones y las transfusiones de sangre, también se consideran factores de riesgo para el desarrollo de ETV.

Además, los pacientes con IC también enfrentan un riesgo elevado de trombosis venosa en las extremidades superiores, relacionado con los dispositivos vasculares que con frecuencia llevan implantados (marcapasos, desfibriladores auto implantables, catéteres venosos centrales, entre otros), así como con los procedimientos médicos a los que están sometidos y que favorecen eventos trombóticos¹¹⁴.

3.3.5 Fibrilación auricular en pacientes con ETV e IC

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en adultos y es especialmente frecuente en pacientes con IC. Actualmente, se estima que su prevalencia oscila entre el 2 y el 4%, y se prevé que aumente en los próximos años debido al envejecimiento de la población y a la mejora en la detección de FA no diagnosticada¹³⁰. La IC y la FA pueden ser causa o consecuencia una de la otra. Son patologías muy interconectadas y comparten muchos factores predisponentes. Se calcula que aproximadamente un cuarto de los pacientes con FA desarrollará IC en un periodo de seis años desde el diagnóstico¹³¹. Cuando ambas patologías coexisten, el riesgo de

mortalidad aumenta de dos a tres veces en comparación con cada una de ellas por separado¹³².

Por otro lado, la FA también se asocia con la ETV de forma bidireccional. La relación entre ellas puede ser causal de una sobre la otra, o simplemente de coexistencia por compartir factores etiológicos. El papel de la FA en la ETV está poco estudiado. Un estudio reciente llevado a cabo por Bikdeli et al.¹³³ concluye que en pacientes con EP aguda sintomática, tanto la FA preexistente como la FA incidental predicen resultados clínicos adversos. Determinan un mayor riesgo de eventos tromboticos subsecuentes en aquellos pacientes con FA preexistente, y un mayor riesgo de mortalidad relacionada con la EP en aquellos con FA de nueva aparición.

3.3.6 Anticoagulación en pacientes con IC y riesgo trombotico

3.3.6.1 Anticoagulación profiláctica

La incidencia de eventos tromboticos en pacientes hospitalizados por IC es frecuente. Diversos ensayos clínicos han demostrado que la anticoagulación profiláctica puede reducir el riesgo de eventos tromboembólicos en estos pacientes^{134,135}. Por ejemplo, en el estudio MEDENOX, se observó una disminución del 26% en el riesgo de ETV entre los pacientes hospitalizados por IC¹³⁶. Basándose en estos resultados, varias sociedades médicas respaldan la profilaxis antitrombotica en pacientes ingresados con IC aguda^{33,71,137}. Sin embargo, más allá del período de hospitalización, la necesidad de anticoagulación profiláctica es motivo de debate. Eventos tromboembólicos pueden ocurrir incluso después del alta con una frecuencia no despreciable, lo que plantea la pregunta de si podría ser necesario un tratamiento profiláctico anticoagulante extendido en estos pacientes.

Actualmente, no se recomienda la anticoagulación profiláctica extendida después del alta³³. No obstante, algunos estudios respaldan esta posibilidad debido a la mayor tasa de mortalidad y reingresos que presentan estos pacientes, especialmente aquellos con FEVI reducida¹¹⁴. Sin embargo, es crucial considerar los riesgos y beneficios asociados a esta terapia. Así, en el estudio EXCLAIM, la continuación de la profilaxis en

pacientes con diversas enfermedades agudas, incluida la IC, resultó en una reducción significativa de eventos tromboembólicos¹³⁸. Pero este enfoque no tuvo efecto en la mortalidad a los 6 meses y se asoció con un aumento de la incidencia de sangrado total y eventos de sangrado mayor. Una revisión sistemática con pacientes hospitalizados por enfermedades agudas (más comúnmente por IC), también observó que el uso de una estrategia de trombopprofilaxis de duración extendida después del alta se asoció con una reducción de eventos sintomáticos o fatales de ETV, pero a expensas de un aumento del riesgo de sangrado mayor o fatal¹³⁹. Goldhaber¹²⁰ nos remite al estudio APEX¹⁴⁰ por el que la FDA aprobó la trombopprofilaxis de duración prolongada después del alta hospitalaria con betrixaban en 2017; y a los ensayos MAGELLAN^{141,142} y MARINER¹⁴³, por los que aprobaron el rivaroxaban en 2019. En estos ensayos, muchos de los pacientes fueron hospitalizados con un diagnóstico principal de IC aguda (44% en APEX, 32% en MAGELLAN y 40% en MARINER) y demostraron una reducción de ETV con trombopprofilaxis de duración extendida tras el alta. Sin embargo, solo el estudio APEX para el tratamiento de duración prolongada con betrixaban no observó un aumento en el riesgo de sangrado mayor.

3.3.6.2 Anticoagulación terapéutica

Diversos estudios sugieren que la terapia anticoagulante crónica puede ser beneficiosa en pacientes con IC en ritmo sinusal y sin otra indicación para el uso de anticoagulantes, basándose en el estado protrombótico de estos pacientes y el riesgo potencial de ETV y eventos fatales. En su mayoría, los ensayos controlados más antiguos que compararon la warfarina con la terapia antiplaquetaria no mostraron una reducción significativa en la mortalidad en estos casos, pero sugirieron una reducción en los eventos trombóticos, aunque con un aumento de eventos de sangrado⁹⁸. Sin embargo, investigaciones recientes han analizado el impacto de las terapias anticoagulantes orales con ACODs a dosis bajas, que incluyeron o se dirigieron específicamente a pacientes con IC. Los análisis *post hoc* de estos estudios mostraron que esta estrategia de tratamiento se asoció con mejores resultados, al reducir significativamente los eventos trombóticos sin aumentar el riesgo de sangrado^{100,122}. Aunque los datos actuales no respaldan la anticoagulación de rutina en pacientes con IC y ritmo sinusal^{99,101}, informes iniciales

sugieren que tal estrategia podría ser beneficiosa en un subconjunto de pacientes con un riesgo tromboembólico especialmente alto¹²¹.

3.3.6.3 Anticoagulación indefinida tras un evento trombótico

Se ha sugerido la posibilidad de aumentar la carga de riesgo para el desarrollo de ETV en pacientes con IC, planteando así el tratamiento anticoagulante de forma indefinida en pacientes con IC que desarrollan un evento trombótico¹²⁰. En el estudio EINSTEIN CHOICE¹⁴⁴, los pacientes con ETV que habían completado 6 meses de anticoagulación por un evento tromboembólico agudo fueron luego asignados aleatoriamente a un ciclo de 1 año de rivaroxaban versus aspirina en dosis bajas. En el estudio EINSTEIN EXTENSION¹⁴⁵, los pacientes que habían completado un ciclo estándar de anticoagulación fueron asignados al azar a rivaroxaban versus placebo. La combinación de datos de ambos estudios mostró que, en pacientes con factores de riesgo persistentes menores, como la IC, la anticoagulación de duración prolongada con rivaroxaban redujo la recurrencia de eventos trombóticos en más del 75% en comparación con placebo o aspirina. El estudio ARIC respalda estos datos y sugiere que la IC ya no debería considerarse solo un factor de riesgo menor para la ETV recurrente¹¹⁰.

4 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Justificación

La ETV es una patología frecuente con una elevada morbimortalidad. A menudo se presenta asociada a otras comorbilidades, entre las cuales destaca la IC. Es ampliamente reconocido que los pacientes con IC tienen un riesgo aumentado de desarrollar EP. Sin embargo, existe evidencia limitada en la literatura científica que explore de manera específica el impacto que la historia de IC puede tener en pacientes que experimentan una EP aguda, tanto en su forma de presentación, como en las implicaciones pronósticas precoces. Además, a pesar de la creciente observación de las diferencias pronósticas en pacientes con IC en función de la FEVI en otras enfermedades cardiovasculares, no queda clara la relación entre el pronóstico de la EP y la FEVI.

4.2 Hipótesis

Hipótesis alternativa. La historia de IC en pacientes que desarrollan una EP aguda sintomática se asocia con una evolución desfavorable durante los primeros 30 días tras el diagnóstico.

Hipótesis nula. La historia de IC en pacientes que desarrollan una EP aguda sintomática no se asocia con una evolución desfavorable durante los primeros 30 días tras el diagnóstico.

4.3 Objetivos

4.3.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio fue conocer si el antecedente de insuficiencia cardíaca influye en el pronóstico de los pacientes con embolia pulmonar aguda en términos de mortalidad por cualquier causa, sangrado mayor y recurrencia en los primeros 30 días.

4.3.2 Objetivos secundarios

Investigar las diferencias entre los pacientes con historia de IC y aquellos sin esta condición, en relación con las características basales de los pacientes que experimentan una EP aguda sintomática.

Examinar las diferencias entre los pacientes con historia de IC y aquellos sin esta condición, en relación con los aspectos clínicos de la presentación y las pruebas complementarias de imagen y laboratorio de los pacientes que experimentan una EP aguda sintomática.

Evaluar el desarrollo de la mortalidad por cualquier causa, el sangrado mayor y la recurrencia, de manera individual, en pacientes con historia de IC que desarrollan una EP aguda sintomática, dentro de los primeros 30 días tras el diagnóstico.

Analizar el papel de la FEVI en la predicción del desarrollo de un resultado compuesto (mortalidad por cualquier causa, sangrado mayor y recurrencia), así como de cada evento de forma individual, de complicaciones precoces (dentro de los primeros 30 días) en pacientes con historia de IC y FEVI reducida que desarrollan una EP aguda sintomática.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional y prospectivo en dos hospitales de tercer nivel de la misma región, para valorar las diferencias entre pacientes diagnosticados de EP aguda sintomática en función de la presencia o no del antecedente de IC. Se compararon las características basales, la forma de presentación y la evolución (mortalidad, sangrado mayor y recurrencia) entre ambos grupos. De forma secundaria, se realizó un subanálisis que evaluó las diferencias entre los pacientes con y sin FEVI reducida.

5.2 Población de estudio

La población de estudio estuvo compuesta por pacientes mayores de 18 años diagnosticados de EP aguda sintomática en el servicio de Urgencias u hospitalización del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y del Hospital Universitario Clínico San Carlos, ambos de Madrid. Fueron incluidos de forma consecutiva desde enero de 2012 hasta diciembre de 2022. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de EP incidental y aquellos que tuvieron un seguimiento inferior a 30 días. El diagnóstico de EP aguda sintomática se realizó mediante angiografía por Tomografía Computarizada (angio-TC) o gammagrafía pulmonar. Se clasificó como pacientes con IC aquellos con un diagnóstico confirmado previo al episodio de EP, de acuerdo a la “Definición Universal de la Insuficiencia Cardíaca”. Además, los pacientes con IC se subclasificaron de acuerdo con la FEVI, en pacientes con FEVI preservada (FEVI \geq 50%) y pacientes con FEVI reducida (FEVI <49%).

5.3 Recogida de datos

Después de establecer el diagnóstico, se realizó un seguimiento clínico de los pacientes, tanto durante su hospitalización como en consultas externas de la Unidad de ETV de ambos hospitales, dentro de los primeros 30 días. Las características basales, los

aspectos clínicos de la presentación de la EP aguda y las pruebas complementarias de imagen y de laboratorio fueron recogidas de forma consecutiva tras el diagnóstico, siendo registradas en el Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica Venosa (RIETE) por los Dres. Pablo Demelo Rodríguez, José M^a Pedrajas Navas y la propia doctoranda. De igual forma fueron registradas las complicaciones durante el seguimiento a 30 días (incluyendo recurrencias de ETV, sangrados mayores y mortalidad por cualquier causa). Las variables de los parámetros ecocardiográficos al diagnóstico fueron recogidas de forma retrospectiva a partir de la revisión de las historias clínicas, por la propia doctoranda, en una base de datos independiente.

5.4 Variables recogidas

5.4.1 Características basales y forma de presentación del evento de EP

Las variables relacionadas con las características basales, la forma de presentación clínica, el tratamiento y las pruebas complementarias de imagen y laboratorio se detallan en el anexo de tablas suplementarias (tabla 1 a tabla 5, respectivamente). Siguiendo los criterios establecidos por Jain et al.¹⁴⁶, se definió EP de localización central como aquella que afecta al tronco de la arteria pulmonar o las arterias pulmonares principales, y se considera EP no central (o periférica) a aquella que se localiza en el resto del árbol arterial, abarcando las arterias lobares, segmentarias y subsegmentarias. Los parámetros ecocardiográficos se recogieron incluyendo aquellos para la evaluación de la sobrecarga de presiones del VD de acuerdo a los criterios de la ESC⁹, así como otros parámetros estructurales en base a los criterios diagnósticos de IC según el informe de la “Definición Universal de la Insuficiencia Cardíaca”⁷⁵ (tablas suplementaria 4 y 6 del anexo, respectivamente). Los ecocardiogramas transtorácicos fueron realizados por el servicio de Cardiología.

Para ser incluidos en el grupo de estudio de IC, los pacientes debían cumplir con el requisito de presentar entre sus antecedentes la variable “Insuficiencia Cardíaca”, recogida en las características basales. Se excluyeron aquellos pacientes que no

cumplieron con los criterios necesarios el diagnóstico de IC recogidos por la “Definición Universal de la Insuficiencia Cardíaca”⁷⁵ o no tenían un historial fiable de IC.

Clasificamos a los pacientes con IC en función de la FEVI presentada en dos grupos: FEVI preservada ($\geq 50\%$) y FEVI reducida ($< 49\%$). En nuestro estudio, incluimos en el subgrupo de pacientes con FEVI reducida a aquellos con una FEVI levemente reducida (41-49%), por criterios de peso estadístico y en consonancia con la práctica clínica, dado que estos pacientes se consideran, en la práctica clínica, más cercanos en perfil a aquellos con FEVI reducida^{71,147}.

5.4.2 Factores de riesgo de ETV

Las variables recogidas sobre los factores de riesgo de ETV se muestran en el anexo de tablas suplementarias, en la tabla 7. La categorización del episodio de EP aguda como provocado o no provocado se realizó en base a los criterios de clasificación de las guías clínicas de la ISTH¹⁵. Clasificamos el episodio de EP como “no provocado” si no presentaron ninguno de los factores de riesgo registrados, y como “provocado” si presentaron ≥ 1 factor de riesgo (excluyendo TVP previa y antecedentes familiares de ETV).

5.4.3 Eventos

Se evaluó el desarrollo de un evento compuesto que incluye mortalidad por cualquier causa, sangrado mayor y recurrencia durante los primeros 30 días tras el diagnóstico de EP aguda. Además, se evaluó el desarrollo del evento compuesto en el grupo de pacientes con IC y FEVI reducida. Se analizaron también cada una de las complicaciones por separado: mortalidad por cualquier causa, sangrado mayor y recurrencia de ETV. Definimos sangrado mayor como aquel con resultado fatal, que ocurre en un órgano crítico (intracraneal, intrarraquídeo intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental) y/o que provoca una disminución del nivel de hemoglobina de ≥ 2 g/dL o que requiera la transfusión de dos o más concentrados de hematíes, de acuerdo con los criterios utilizados por la ISTH⁵¹. La recurrencia de EP se definió como la aparición de un nuevo

defecto de repleción intraluminal objetivado en el angio-TC torácico o una nueva alteración en la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar. Las variables de seguimiento registradas se muestran en el anexo de tablas suplementarias, en la tabla 8.

5.4.4 Escalas de riesgo

Todos los pacientes fueron clasificados según las escalas pronósticas PESI, PESIs y la escala de riesgo de la ESC. Aquellos pacientes con una puntuación de la escala PESIs <1 fueron considerados de bajo riesgo de mortalidad a 30 días. Mientras que el resto de los pacientes (aquellos con puntuación ≥ 1) fueron clasificados como de alto riesgo en la escala PESIs. Asimismo, los pacientes fueron categorizados en diferentes estratos de riesgo (clase I a clase IV) según la puntuación presentada mediante la escala de riesgo PESI (tabla 9 suplementaria del anexo). De igual forma, se identificaron como pacientes de bajo riesgo de mortalidad a 30 días, aquellos que presentaron los siguientes criterios: 1) presión arterial >90 mmHg; 2) troponinas de alta sensibilidad normales (≤ 14 ng/L); 3) el VD normofuncionante por pruebas de imagen; y 4) PESI <1 , siguiendo la clasificación de la ESC. Los pacientes que no cumplían con estos criterios fueron clasificados en la categoría de riesgo intermedio o alto según la clasificación de la ESC.

Por otro lado, clasificamos a los pacientes según su riesgo hemorrágico mediante la aplicación de la escala de riesgo VTE-BLEED. Los parámetros evaluados y categorías de riesgo de sangrado correspondientes al modelo de predicción se detallan en la tabla 10 suplementaria del anexo.

5.5 Análisis estadístico

Las características de los pacientes se presentaron como frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartílico (RIC), según la normalidad y homogeneidad de la muestra, medida mediante la prueba de Shapiro-

Francia y test de homogeneidad de varianzas de Levene, respectivamente. La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante la prueba de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Para las variables numéricas, se utilizó la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo de la normalidad de la variable.

Se utilizaron modelos de regresión de Cox, tanto no ajustados como ajustados por edad, sexo, ERC, cáncer, trombopenia (plaquetas <50.000), sangrado reciente (en el último mes) y anemia (hemoglobina <13 g/dL en varones y <12 g/dL en mujeres) como las variables de confusión más importantes. Estos modelos se utilizaron para predecir la potencia, tanto de la IC global como de la IC con FEVI reducida, en relación con el evento compuesto a 30 días (mortalidad, sangrado mayor y recurrencia), así como con la mortalidad, el sangrado mayor y la recurrencia a 30 días de manera individual. Para la representación gráfica se utilizó el método Kaplan Meier. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo para todas las pruebas estadísticas. Se utilizó IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) para todos los cálculos.

5.6 Cuestiones éticas

Este estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la realización de investigaciones en seres humanos, conforme a la última revisión de la Declaración de Helsinki, así como las establecidas en las Directrices de Buena Práctica Clínica y en la legislación vigente.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de cada centro participante. El registro de los datos relacionados con los pacientes se realizó dentro del registro informatizado RIETE, 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. Fueron aprobados como investigadores principales

en este registro el Dr. Jorge del Toro Cervera y el Dr. José M^a Pedrajas Navas, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y el Hospital Universitario Clínico San Carlos, respectivamente.

Todos los pacientes otorgaron el consentimiento para la participación en el estudio. Al tratarse de un estudio observacional y prospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de EP aguda sintomática, no se realizó ninguna intervención sobre los pacientes, más allá del manejo clínico habitual recomendado por las guías clínicas actualizadas y sin influir en ello, por lo que el estudio no supuso un riesgo añadido para los pacientes incluidos.

6 RESULTADOS

6.1 Características basales

Se incluyeron un total de 1991 pacientes con diagnóstico de EP aguda sintomática, de los cuales 142 (7,13%) presentaban historia de IC. Las características basales se detallan en la **tabla 13**. Se observó que los pacientes con IC eran significativamente de mayor edad (82,50 vs. 68 años) y presentaban mayor frecuencia de cardiopatía isquémica (20,42% vs. 4,67%), enfermedad cerebrovascular (19,72% vs. 5,21%), arteriopatía periférica (9,86% vs. 2,39%), diabetes (28,87% vs. 14,75%), hipertensión arterial (88,02% vs. 47,24%) y fibrilación auricular (18,28% vs. 2,02%), entre otras condiciones. En cuanto a los factores provocadores de ETV, los pacientes con IC presentaban con más frecuencia inmovilización previa al evento (39,44% vs. 28,18%), sin encontrar diferencias en el resto de los factores [tabla 14].

Tabla 13.
Características basales de los pacientes.

Variables	IC (n=142)	no-IC (n=1849)	p valor
Edad (mediana)	82,50 (RIC 76-88)	68 (RIC 54-79)	<0,001
Sexo (varón)	62 (43,66%)	892 (48,40%)	0,276
IMC >30	59 (41,55%)	713 (38,56%)	0,481
Antecedentes			
Cardiopatía isquémica	29 (20,42%)	86 (4,67%)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	28 (19,72%)	96 (5,21%)	<0,001
Arteriopatía periférica	14 (9,86%)	44 (2,39%)	<0,001
Fumador activo	10 (7,09%)	243 (13,27%)	0,034
Enolismo	3 (2,11%)	42 (2,27%)	0,902
Diabetes	41 (28,87%)	272 (14,75%)	<0,001
Hipertensión arterial	125 (88,02%)	872 (47,24%)	<0,001
Fibrilación auricular	25 (18,28%)	36 (2,02%)	<0,001
Dislipemia	80 (56,34%)	558 (30,31%)	<0,001
EPOC	36 (25,35%)	203 (10,98%)	<0,001
SAHS	12 (8,45%)	85 (4,60%)	0,040
Hepatopatía crónica	2 (1,41%)	25 (1,35%)	1
Cirrosis	1 (0,70%)	15 (0,81%)	1
Enfermedad renal crónica	50 (35,21%)	177 (9,57%)	<0,001
Síndrome nefrótico	0 (0%)	1 (0,05%)	1
Hemodiálisis periódicas	0 (0%)	2 (0,11%)	1
Tratamiento con EPO	1 (0,70%)	2 (0,11%)	0,081
Enfermedad tiroidea	26 (18,31%)	193 (10,44%)	0,004
Demencia	14 (9,86%)	109 (5,90%)	0,059
VIH	0 (0%)	15 (0,81%)	0,619
Trombofilia	1 (0,72%)	29 (1,61%)	0,719

(continua en la página siguiente)

(continuación de la página anterior)

Sangrado grave en el último mes	5 (3,52%)	71 (3,84%)	0,848
Tratamiento antiagregante	51 (35,92%)	277 (15,19%)	<0,001
Tratamiento anticoagulante	12 (9,76%)	21 (1,50%)	<0,001

Nota. IC: insuficiencia cardíaca; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal [peso (kg)/talla (metros)²]; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; EPO: eritropoyetina.

Tabla 14.
Factores provocadores de ETV.

Variables	IC (n=142)	no-IC (n=1849)	p valor
TVP o EP previa	11 (7,75%)	168 (9,09%)	0,591
Antecedentes familiares de ETV	3 (3,53%)	83 (6,65%)	0,361
ETV no provocado	59 (41,55%)	814 (44,02%)	0,567
ETV provocado	83 (58,45%)	1035 (55,98%)	0,567
Cáncer activo	30 (21,13%)	318 (17,20%)	0,235
Inmovilización en los 2 últimos meses	56 (39,44%)	521 (28,18%)	0,004
Inmovilización por IC	6 (4,23%)	NA	NA
Cirugía previa	12 (8,45%)	210 (11,36%)	0,289
Viaje largo en las últimas 3 semanas	0 (0%)	40 (2,18%)	0,110
Tratamiento hormonal	8 (5,67%)	141 (7,10%)	0,521
Embarazo	0 (0%)	8 (0,43%)	1
Parto/puerperio	0 (0%)	12 (0,65%)	1

Nota. ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; IC: insuficiencia cardíaca; NA: no aplica.

6.2 Forma de presentación del evento de EP

6.2.1 Presentación clínica y tratamiento

Los pacientes sin historia de IC mostraron una mayor frecuencia de dolor torácico (39,97% vs. 26,76%) y taquicardia (32,02% vs. 23,94%) en el momento del evento, pero una menor frecuencia de hipoxemia (22,22% vs. 33,33%) en comparación con los pacientes con historia de IC. No se observaron diferencias en cuanto a la necesidad de hospitalización entre ambos grupos. En relación con el tratamiento agudo recibido, se registró un mayor uso de ACODs en el grupo de pacientes sin historia de IC (11,74% vs. 3,52%). La información sobre la presentación clínica y el tratamiento recibido está disponible en la **tabla 15** y la **tabla 16**, respectivamente.

Tabla 15.
Forma de presentación clínica.

Variables	IC (n=142)	No IC (n=1849)	p valor
FC (lpm, mediana)	86 (RIC 75-100)	90 (RIC 77-106)	0,013
FC >100 lpm	34 (23,94%)	592 (32,02%)	0,046
TAS (mmHg, mediana)	125 (RIC 105-140)	128 (RIC 115-143)	0,034
TAS <90 mmHg	12 (8,45%)	99 (5,35%)	0,121
FR >20 rpm	14 (41,18%)	131 (26,84%)	0,071
Saturación (% , mediana)	92 (RIC 88-95)	94 (RIC 90-96)	0,044
Saturación <90%	23 (33,33%)	152 (22,22%)	0,037
Necesidad de ingreso hospitalario	116 (95,87%)	1443 (96,01%)	0,812
Diagnóstico durante el ingreso por otra causa	20 (14,18%)	207 (16,86%)	0,412
Disnea	117 (82,39%)	1438 (80,21%)	0,723
Síncope	26 (18,32%)	249 (13,47%)	0,223
Dolor torácico	38 (26,76%)	739 (39,97%)	0,006
Hemoptisis	6 (4,23%)	52 (2,81%)	0,481

Nota. FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica; IC: insuficiencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; lpm: latidos por minuto; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 16.
Tratamiento agudo y a largo plazo recibido.

Variables	IC (n=142)	No IC (n=1849)	p valor
Filtro de vena cava inferior			
Total	6 (4,23%)	76 (4,11%)	0,947
Motivos de su colocación			
Recidiva a pesar de tratamiento	0 (0%)	3 (3,95%)	1
Sangrado durante el tratamiento	3 (50%)	32 (42,11%)	1
Riesgo de sangrado	2 (33,33%)	24 (31,58%)	1
Necesidad de intervención quirúrgica	1 (16,67%)	15 (19,74%)	1
Otros	0 (0%)	2 (2,63%)	1
Tratamiento agudo			
HBPM	129 (90,85%)	1734 (93,78%)	0,169
HNF	14 (9,86%)	259 (14,01%)	0,166
Fibrinolíticos	7 (4,93%)	130 (7,03%)	0,340
Antivitamina K	2 (1,41%)	10 (0,54%)	0,209
ACODs	5 (3,52%)	217 (11,74%)	0,003
Fondaparinux	2 (1,41%)	7 (0,38%)	0,131
Tratamiento a largo plazo			
HBPM	36 (25,35%)	410 (22,17%)	0,381
Antivitamina K	57 (40,14%)	735 (39,75%)	0,927
ACODs	57 (40,14%)	895 (48,40%)	0,057

Nota. IC: insuficiencia cardíaca; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ACODs: anticoagulantes orales de acción directa.

6.2.2 Pruebas de imagen y laboratorio

Los pacientes sin historia de IC presentaban en el momento del evento mayor carga trombótica, definida por una mayor frecuencia de EP de localización central (35,05% vs. 23,94%) y TVP concomitante (26,66% vs. 18,31%), y con más frecuencia mostraron resultados normales en la radiografía de tórax (49,86% vs. 30,43%). En cuanto a las pruebas de laboratorio, los pacientes del grupo de IC tenían más insuficiencia renal (50,70% vs. 21,25%), elevación de troponina (60,55% vs. 40,78%) y de péptido natriurético (77,48% vs. 44,63%). La información respecto a las pruebas de imagen y laboratorio se recoge en la **tabla 17** y **tabla 18**, respectivamente.

Tabla 17.
Pruebas de imagen.

Variables	IC (n=142)	No IC (n=1849)	p valor
TVP concomitante	26 (18,31%)	493 (26,66%)	0,029
EP de localización central*	34 (23,94%)	648 (35,05%)	0,007
EP de localización periférica**	108 (76,06%)	1202 (64,95%)	0,007
PSAP (mmHg, mediana)	43 (RIC 25-55)	37 (29-49)	0,001
PSAP ≥36 mmHg	42 (66,67%)	277 (RIC 54,10%)	0,058
Dilatación aurícula derecha	27 (19,01%)	138 (7,46%)	<0,001
Hipocinesia ventrículo derecho	40 (32,79%)	489 (34,66%)	0,677
Regurgitación de contraste	30 (21,13%)	340 (18,39%)	0,456
TAPSE (mm, mediana)	18 (RIC 17-22)	20 (RIC 18-23)	0,026
TAPSE <17 mm	14 (21,21%)	150 (16,84%)	0,363
Trombo intracavitario	1 (0,70%)	20 (1,08%)	0,116
Rx torax normal	35 (30,43%)	707 (49,86%)	<0,001
Rx torax cardiomegalia	38 (33,33%)	132 (9,59%)	<0,001
Rx torax derrame pleural	29 (25,22%)	194 (14,08%)	0,001
EKG normal	47 (38,52%)	900 (59,86%)	<0,001
EKG en fibrilación auricular	23 (18,85%)	72 (4,80%)	<0,001
EKG con bloqueo de rama derecha	18 (14,75%)	195 (13,05%)	0,593
EKG con imagen S1Q3T3	9 (7,38%)	162 (10,88%)	0,227

Nota. *localización central: tronco de la arteria pulmonar o arterias pulmonares principales; **localización periférica: arterias lobares, segmentarias y subsegmentarias; IC: insuficiencia cardíaca; TAPSE: deslizamiento sistólico del anillo tricuspídeo; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; PSAP: presión sistólica arterial pulmonar; Rx: radiografía; EKG: electrocardiograma; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 18.*Pruebas de laboratorio.*

Variables	IC (n=142)	No IC (n=1849)	p valor
Hb <12 g/dL en mujeres	28 (35%)	276 (28,93%)	0,253
Hb <13 g/dL en hombres	31 (50%)	233 (26,03%)	<0,001
Plaquetas <150.000	19 (20,42%)	304 (16,44%)	0,221
Plaquetas <100.000	8 (5,63%)	44 (2,38%)	0,028
D-Dímero (ng/mL, mediana)	2889 (RIC 1176-5426)	2716,5 (RIC 1150-6355,5)	0,484
D-Dímero positivo	119 (85%)	1574 (87,25%)	0,444
D-Dímero negativo	2 (1,43%)	18 (1%)	0,651
D-Dímero no realizado	19 (13,57%)	212 (11,75%)	0,522
Insuficiencia renal	72 (50,70%)	391 (21,25%)	<0,001
Troponina elevada	66 (60,55%)	551 (40,78%)	<0,001
NT-ProBNP (pg/mL, mediana)	1924 (RIC 568-9356)	396 (RIC 119,5-1701,5)	<0,001
NT-ProBNP elevado	86 (77,48%)	528 (44,63%)	<0,001
Trombofilia con resultado positivo	1 (0,81%)	102 (7%)	0,004
Trombofilia con resultado negativo	8 (6,50%)	348 (23,88%)	<0,001
Trombofilia no solicitada	114 (92,68%)	1007 (69,11%)	<0,001

Nota. IC: insuficiencia cardíaca; RIC: rango intercuartílico; Hb: hemoglobina; NT-ProBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal.

6.3 Seguimiento a 30 días

Los resultados clínicos a 30 días se presentan en la **tabla 19**. Un total de 96 pacientes fallecieron durante los 30 días de seguimiento, registrándose una mayor mortalidad en el grupo de IC (11,27% vs. 4,33%, $p < 0,001$), siendo la muerte de causa cardiovascular más frecuente en el grupo de IC (12,50% vs. 0%, $p = 0,026$). Además, tanto los sangrados totales como el sangrado mayor fueron más frecuentes en el grupo de IC (19,01% vs. 8,06%, $p < 0,001$; y 9,86% vs. 4,54%, $p = 0,005$, respectivamente). No se observaron diferencias en la recurrencia de ETV entre ambos grupos [**figura 15**].

En el análisis multivariante, mediante regresión de Cox, se observó una mayor frecuencia del evento compuesto (mortalidad, sangrado mayor y recurrencia) en el grupo de pacientes con historia de IC [hazard ratio (HR) 1,93; intervalo de confianza (CI) 95% 1,35-2,76]. En el análisis bivariante, este grupo también presentó una mayor mortalidad (HR 2,70; CI 95% 1,58-4,63) y sangrado mayor (HR 2,22; CI 95% 1,26-3,92) de forma aisladas, aunque estas diferencias no se mantuvieron en el análisis multivariante.

En el subanálisis que comparó a los pacientes según su FEVI, el subgrupo de pacientes con FEVI reducida (n=24, 20,87%) presentó un mayor riesgo de sangrado mayor en el análisis multivariante (HR 3,44; CI 95% 1,34-8,81), pero no se encontraron diferencias en mortalidad o recurrencia en función de la FEVI [tabla 20].

Tabla 19.

Resultados clínicos de los pacientes a 30 días del evento trombótico.

Variables	IC (n=142)	No IC (n=1849)	p valor
Días de ingreso hospitalario (mediana)	8 (RIC 6-13)	8 (RIC 5-11)	0,076
Mortalidad global a 7 días	10 (7,04%)	39 (2,11%)	0,002
Mortalidad global	16 (11,27%)	80 (4,33%)	<0,001
Cardiovascular	2 (12,50%)	0 (0%)	0,026
Sangrado	0 (0%)	7 (8,75%)	0,597
Embolia pulmonar	3 (18,75%)	25 (31,25%)	0,382
Muerte súbita	0 (0%)	2 (2,50%)	1
Neoplasia	0 (0%)	16 (20%)	0,065
Otras causas	11 (68,75%)	30 (37,50%)	0,021
Recurrencia de ETV	1 (0,70%)	12 (0,65%)	1
Embolia pulmonar	1 (100%)	5 (41,67%)	0,462
TVP aislada	0 (0%)	5 (41,67%)	1
Otras localizaciones	0 (0%)	2 (16,66%)	1
Había finalizado la anticoagulación	1 (100%)	3 (25%)	0,308
Sangrado mayor	14 (9,86%)	84 (4,54%)	0,005
Cerebral	0 (0%)	11 (13,10%)	0,356
Gastrointestinal	2 (14,29%)	17 (20,24%)	1
Otras localizaciones	12 (85,71%)	56 (66,66%)	0,215
Había finalizado la anticoagulación	0 (0%)	0 (0%)	NC
Sangrados totales	27 (19,01%)	149 (8,06%)	<0,001

Nota. IC: insuficiencia cardíaca; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; RIC: rango intercuartílico; NC: no calculable.

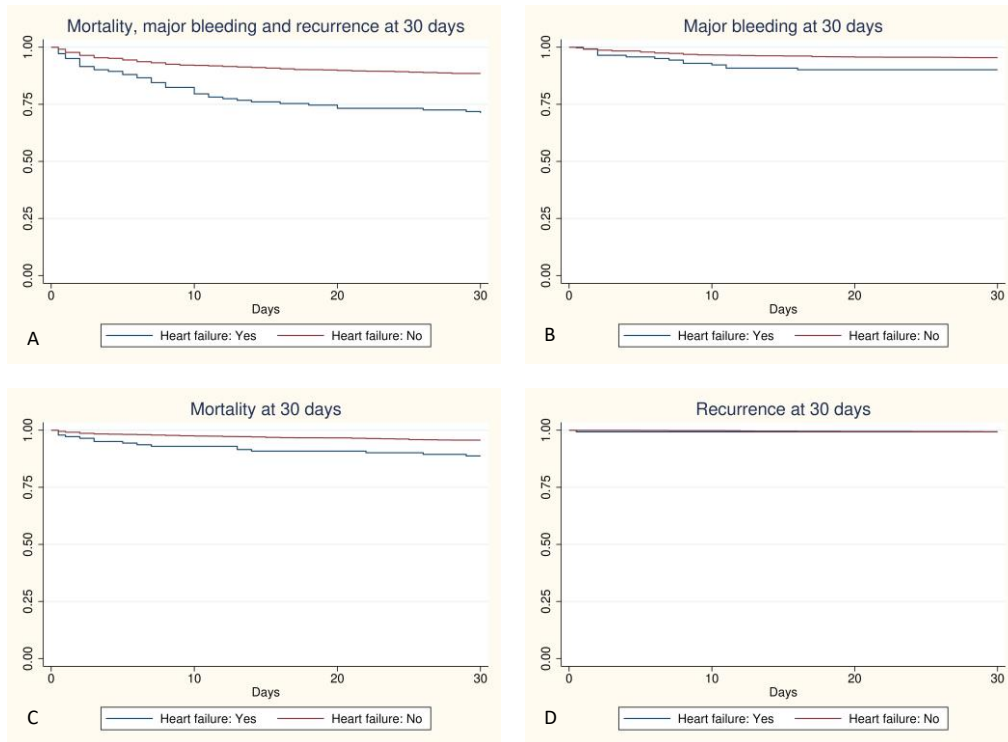


Figura 15. Representación gráfica mediante el método Kaplan Meier de los resultados a 30 días; A: evento compuesto, $p < 0,001$; B: sangrado mayor, $p = 0,004$; C: mortalidad, $p = 0,001$; D: recurrencia, $p = 0,934$.

Tabla 20.

Análisis bi y multivariante en el seguimiento a 30 días para pacientes con IC y para el subgrupo de pacientes con IC y FEVI reducida (<49%).

	HR no ajustado	HR ajustado**
IC total		
Evento compuesto*	2,75 (95% CI 1,96-3,84)	1,93 (95% CI 1,35-2,76)
Sangrado mayor	2,22 (95% CI 1,26-3,92)	1,59 (95% CI 0,87-2,91)
Mortalidad	2,70 (95% CI 1,58-4,63)	1,48 (95% CI 0,84-2,61)
Recurrencia	1,08 (95% CI 0,14-8,37)	1,66 (95% CI 0,20-13,59)
IC FEVI reducida		
Evento compuesto*	3,06 (95% CI 1,51-6,19)	2,05 (95% CI 0,99-4,21)
Sangrado mayor	4,68 (95% CI 1,90-11,51)	3,44 (95% CI 1,34-8,81)
Mortalidad	1,91 (95% CI 0,47-7,78)	1,08 (95% CI 0,26-4,44)
Recurrencia	NC	NC

*sangrado mayor, muerte o recurrencia.

**ajustado por: edad, sexo, ERC, cáncer, trombopenia, sangrado reciente y anemia.

Nota. IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; NC: no calculable; CI: intervalo de confianza; ERC: enfermedad renal crónica.

6.4 Seguimiento a largo plazo

Los resultados clínicos durante el seguimiento a lo largo del estudio se recogen en la **tabla 21**. El tiempo de seguimiento en el grupo de los pacientes con historia de IC fue de 244 días y de 419 días en el grupo de aquellos sin IC. Durante el seguimiento, hubo más pacientes que fallecieron y un mayor sangrado total y sangrado mayor en el grupo con historia de IC, en comparación con aquellos sin IC (21,85% vs. 10,41%; 25,25% vs. 14,60%; 12,68% vs. 6,67%, respectivamente). No hubo diferencias en el total de recidivas entre ambos grupos.

Tabla 21.

Seguimiento a largo plazo.

Variables	IC (n=142)	No IC (n=1849)	P valor
Tiempo de seguimiento (días, mediana)	244 (RIC 110-549)	419 (RIC 191-832)	<0,001
Mortalidad	31 (21,85%)	192 (10,41%)	<0,001
Sangrados totales	36 (25,25%)	269 (14,60%)	0,001
Sangrado mayor	18 (12,68%)	123 (6,67%)	0,007
Recurrencia	7 (4,93%)	93 (5,05%)	0,951

Nota. IC: insuficiencia cardíaca; RIC: rango intercuartílico.

6.5 Análisis de las escalas de riesgo de mortalidad precoz y sangrado

Los resultados del análisis según las escalas de riesgo de muerte precoz ESC, PESI y PESIs, así como la escala de riesgo hemorrágico VTE-BLEED, se recogen en la **tabla 22**. Los pacientes con historia de IC presentaron una mayor puntuación en los grupos de mayor riesgo de muerte precoz, calculado tanto por la escala de riesgo ESC como por la escala PESI y PESIs. El riesgo hemorrágico, calculado mediante el modelo de predicción VTE-BLEED, también fue mayor en el grupo de pacientes con historia de IC.

En el caso de la escala de riesgo ESC, los pacientes con historia de IC se clasificaron con mayor frecuencia dentro de los grupos de riesgo intermedio-bajo (70,42% vs. 54,79%), intermedio-alto (21,13% vs. 13,41%) y riesgo alto (8,45% vs. 5,35%). La escala PESI mostró una puntuación media mayor en el grupo con historia de IC en

comparación con aquellos sin IC (129 vs. 99), clasificando a los pacientes con mayor frecuencia en el grupo de riesgo clase V (55,6%). La categoría más frecuente entre los pacientes sin historia de IC fue la clase III (29,20%). En cuanto a la escala PESIs, los pacientes con historia de IC presentaron una mediana de puntuación mayor calculada mediante la escala PESIs (3, RIC 2-3 vs. 1, RIC 0-1), clasificando a los pacientes como alto riesgo con mayor frecuencia que aquellos sin IC (100% vs. 58,90%).

Los pacientes con historia de IC también mostraron una mayor puntuación en la escala de riesgo de sangrado VTE-BLEED (3 vs.1,5), clasificando a los pacientes en el grupo de alto riesgo con más frecuencia que aquellos sin IC (83,10% vs. 47,7%).

Tabla 22.

Escala de riesgo ESC, PESI, PESIs y escala de riesgo hemorrágico VTE-BLEED.

Variables	IC (n=142)	No IC (n=1849)	p valor
<i>Escala de riesgo ESC</i>			
Riesgo bajo	0 (0%)	489 (26,45%)	0,002
Riesgo intermedio-bajo	100 (70,42%)	1013 (54,79%)	0,002
Riesgo intermedio-alto	30 (21,13%)	248 (13,41%)	0,002
Riesgo alto	12 (8,45%)	99 (5,35%)	0,002
<i>Escala de riesgo PESI</i>			
Clase I	0 (0%)	196 (10,60%)	<0,001
Clase II	2 (1,41%)	379 (20,50%)	<0,001
Clase III	21 (14,79%)	540 (29,20%)	<0,001
Clase IV	40 (28,17%)	381 (20,61%)	<0,001
Clase V	79 (55,60%)	353 (19,09%)	<0,001
Puntuación (mediana)	129 (114-152)	99 (81-118)	<0,001
<i>Escala de riesgo PESIs</i>			
Bajo riesgo	0 (0%)	760 (41,10%)	<0,001
Alto riesgo	142 (100%)	1089 (58,90%)	<0,001
Puntuación (mediana)	3 (RIC 2-3)	1 (RIC 0-1)	<0,001
<i>Escala de riesgo hemorrágico VTE-BLEED</i>			
Bajo riesgo	24 (16,90%)	967 (52,30%)	<0,001
Alto riesgo	118 (83,10%)	882 (47,70%)	<0,001
Puntuación (mediana)	3 (RIC 2,5-4,5)	1,5 (RIC 1-3)	<0,001

Nota. ESC: *European Society of Cardiology*; PESIs: *Pulmonary Embolism Severity Index* simplificado; IC: insuficiencia cardíaca; RIC: rango intercuartílico.

6.6 Análisis comparativo según la FEVI

6.6.1 Características ecocardiográficas de los pacientes con insuficiencia cardíaca

De los 142 pacientes con historia de IC, el 79,13% (n=91) tenían una FEVI normal ($\geq 50\%$) y presentaban con mayor frecuencia dilatación de cavidades (n=57, 54,29%). La hipertrofia de VI importante fue poco común (n=8, 7,69%). Las variables que describen las características ecocardiográficas de los pacientes con IC se detallan en la **tabla 23**.

Tabla 23.
Características ecocardiográficas de los pacientes con IC.

Variables	IC (n=142)
FEVI (mediana)	60 (RIC 50-60)
FEVI normal ($\geq 50\%$)	91 (79,13%)
FEVI reducida ($< 49\%$)	24 (20,87%)
Dilatación de cavidades	57 (54,29%)
HVI moderada/grave	8 (7,69%)
Lesión valvular obstructiva moderada/grave	34 (32,69%)

Nota. IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; RIC: rango intercuartílico.

6.6.2 Características basales

Del total de pacientes con IC que se sometieron a ecocardiograma, el 20,87% (n=24) mostraron una FEVI reducida. En la **tabla 24** se detallan las características basales de los pacientes con IC según la FEVI. Observamos que los pacientes con IC y FEVI reducida eran predominantemente varones (66,67% vs. 35,16%) y presentaban con mayor frecuencia antecedentes de cardiopatía isquémica (41,67% vs. 13,19%), en comparación con aquellos con IC y FEVI preservada. No se encontraron diferencias significativas en el resto de las características analizadas.

Tabla 24.
Características basales de los pacientes con IC según la FEVI.

Variables	IC FEVI reducida (n=24)	IC FEVI preservada (n=91)	p valor
Edad (mediana)	81 (RIC 71-85)	83 (RIC 77-88)	0,123
Sexo (varón)	16 (66,67%)	32 (35,16%)	0,005
Antecedentes			
Cardiopatía isquémica	10 (41,67%)	12 (13,19%)	0,003
Enfermedad cerebrovascular	6 (25%)	14 (15,38%)	0,362
Arteriopatía periférica	2 (8,33%)	8 (8,79%)	1
Fumador activo	1 (4,35%)	7 (7,69%)	1
Diabetes	9 (37,50%)	24 (26,37%)	0,284
Hipertensión arterial	21 (87,50%)	84 (92,31%)	0,443
Fibrilación auricular	7 (30,43%)	13 (15,12%)	0,127
Enfermedad renal crónica	9 (90%)	34 (73,91%)	0,424
Sangrado grave en el último mes	0 (0%)	2 (2,20%)	1
Tratamiento antiagregante	10 (41,67%)	29 (31,87%)	0,367
Tratamiento anticoagulante	4 (17,39%)	6 (8,11%)	0,241

Nota. IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RIC: rango intercuartílico.

6.6.3 Forma de presentación del evento de EP

La información sobre la presentación clínica, así como los resultados de las pruebas de imagen y laboratorio, se recogen en la **tabla 25**. Los pacientes con IC y FEVI reducida mostraron una mayor frecuencia de trombopenia en el momento del evento trombótico (20,83% vs. 2,20%), sin encontrar diferencias entre los grupos en el resto de los parámetros analíticos. En relación con la presentación clínica, no se encontraron diferencias entre los pacientes con IC en función de la FEVI, ni tampoco en las pruebas de imagen realizadas.

Tabla 25.
Presentación clínica y pruebas de imagen y laboratorio de los pacientes con IC según la FEVI.

Variables	IC FEVI reducida (n=24)	IC FEVI preservada (n=91)	p valor
Presentación clínica			
FC >100 lpm	8 (33,33%)	20 (21,98%)	0,760
TAS <90 mmHg	2 (8,33%)	8 (8,79%)	1
FR >20 rpm	0 (0%)	0 (0%)	NC
Saturación <90%	4 (44,44%)	14 (29,79%)	0,448
Diagnóstico durante el ingreso por otra causa	3 (12,50%)	16 (17,58%)	0,760

(continua en la página siguiente)

(continuación de la página anterior)

Pruebas de imagen			
TVP concomitante	4 (16,67%)	16 (17,58%)	1
EP de localización central*	5 (20,83%)	25 (27,47%)	0,510
EP de localización periférica**	19 (79,17%)	66 (72,53%)	0,510
PSAP (mmHg, mediana)	43,5 (RIC 35-49,5)	43 (RIC 34-55)	0,527
PSAP \geq 36 mmHg	8 (66,67%)	31 (65,96%)	1
Dilatación aurícula derecha	7 (29,17%)	19 (20,88%)	0,243
Hipocinesia ventrículo derecho	7 (29,17%)	31 (35,63%)	0,555
Regurgitación de contraste	5 (20,83%)	23 (25,27%)	0,385
Trombo endocavitario	0 (0%)	1 (1,10%)	0,495
Pruebas de laboratorio			
Hemoglobina <12 g/dL en mujeres	3 (37,50%)	19 (32,20%)	1
Hemoglobina <13 g/dL en hombres	7 (43,75%)	17 (53,13%)	0,540
Plaquetas <100.000	5 (20,83%)	2 (2,20%)	0,004
Insuficiencia renal	11 (45,83%)	46 (50,55%)	0,681
D-Dímero (ng/mL, mediana)	2489 (RIC 1328-7094)	2520 (RIC 1047-4610)	0,668
D-Dímero positivo	19 (79,17%)	77 (86,52%)	0,353
D-Dímero negativo	0 (0%)	2 (2,25%)	1
D-Dímero no realizado	5 (20,83%)	10 (11,24%)	0,306
Troponina elevada	11 (50%)	43 (65,15%)	0,218
NT-ProBNP elevado	14 (82,35%)	51 (71,83%)	0,542

Nota. *localización central: tronco de la arteria pulmonar o arterias pulmonares principales; **localización periférica: arterias lobares, segmentarias y subsegmentarias; EP: embolia pulmonar; IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; lpm: latidos por minuto; TVP: trombosis venosa profunda; PSAP: presión sistólica arterial pulmonar; NT-ProBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal; RIC: rango intercuartílico; NC: no calculable.

6.6.4 Seguimiento a 30 días

Los resultados clínicos a 30 días se presentan en la **tabla 26**. No se observaron diferencias significativas en los resultados clínicos entre los pacientes con IC a 30 días del evento trombótico según la FEVI. Tanto la mortalidad global como la recurrencia de ETV y el sangrado mayor fueron similares en ambos grupos, aunque se observó una tendencia ligeramente mayor hacia el sangrado mayor en el grupo de IC con FEVI reducida (20,83% vs. 8,79%, $p=0,141$).

Tabla 26.*Resultados clínicos de los pacientes con IC a 30 días del evento trombótico según la FEVI.*

Variables	IC FEVI reducida (n=24)	IC FEVI preservada (n=91)	p valor
Mortalidad global	2 (8,33%)	7 (7,69%)	1
Cardiovascular	1 (50%)	1 (14,29%)	0,417
Sangrado	0 (0%)	0 (0%)	NC
Embolia pulmonar	1 (50%)	2 (28,57%)	1
Muerte súbita	0 (0%)	0 (0%)	NC
Otras causas	0 (0%)	4 (57,14%)	0,444
Recurrencia de ETV	0 (0%)	1 (1,10%)	1
Embolia pulmonar	0 (0%)	1 (100%)	1
TVP aislada	0 (0%)	0 (0%)	NC
Otras localizaciones	0 (0%)	0 (0%)	NC
Había finalizado la anticoagulación	0 (0%)	1 (100%)	1
Sangrado mayor	5 (20,83%)	8 (8,79%)	0,141
Cerebral	0 (0%)	0 (0%)	NC
Gastrointestinal	0 (0%)	2 (25%)	0,487
Otras localizaciones	5 (100%)	6 (75%)	0,487
Había finalizado la anticoagulación	0 (0%)	0 (0%)	NC

Nota. IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; NC: no calculable.

7 DISCUSIÓN

7.1 Introducción

En el presente estudio, los pacientes con historia de IC que desarrollaron EP aguda sintomática presentaron el doble de riesgo de complicaciones precoces durante los primeros 30 días, en comparación con los pacientes sin IC. Este riesgo fue independiente de la edad, sexo o la presencia de comorbilidades como enfermedad renal, cáncer, trombopenia, sangrado reciente o anemia. Además, se encontró que la FEVI reducida fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos hemorrágicos en los primeros 30 días tras la embolia pulmonar aguda. Estos hallazgos subrayan la importancia de reconocer tanto la historia de IC como la FEVI reducida como factores de riesgo en el manejo de la EP aguda.

7.2 Resultados del presente estudio

7.2.1 Forma de presentación del evento de EP

7.2.1.1 Características basales y factores de riesgo

La IC es la comorbilidad cardiovascular más común en pacientes con EP, y estudios previos han demostrado que los pacientes con IC tienen el doble riesgo de desarrollar una EP aguda en comparación con la población general^{106,108,109}. Este incremento en el riesgo se debe, en gran parte, al estado protrombótico que presentan los pacientes con IC^{91,92,121,122}, lo que define a la IC como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETV^{90,114,115}. Se estima que la IC puede estar presente en el 10–20% de los pacientes con EP aguda^{93,94,148}. En nuestro registro de pacientes con EP aguda sintomática, la historia de IC estaba presente en el 7,13% de los casos.

Los pacientes con IC crónica que sufren un episodio de EP aguda tienden a ser de mayor edad y a presentar una mayor prevalencia de otras comorbilidades, en comparación con aquellos pacientes sin historia de IC^{93,94,103,114,149–152}, algo que también hemos observado en nuestro estudio. Concretamente, los pacientes con historia de IC incluidos en nuestro estudio mostraron una edad más avanzada (82,5 frente a 68 años)

y una frecuencia significativamente mayor de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades asociadas, como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, FA y ERC, entre otras condiciones. Es importante destacar que la carga de comorbilidades en pacientes con EP se correlaciona con un mayor uso de servicios de salud y una mayor mortalidad¹⁵³.

En cuanto a los factores provocadores de ETV, nuestro estudio reveló que la inmovilidad estaba más presente en los pacientes con historia de IC en comparación con aquellos sin esta condición. Además de la mayor edad, la alta frecuencia de condiciones comórbidas probablemente contribuye a una mayor gravedad médica y a una tasa más elevada de inmovilización u hospitalización previa al diagnóstico de EP en este grupo de pacientes. Varios estudios han identificado la inmovilidad como uno de los principales factores de riesgo que contribuyen al desarrollo del evento trombótico en pacientes con IC, y la mayoría coincide en la importancia de la tromboprofilaxis en este contexto^{103,150,152,154}. Sin embargo, hasta la fecha, menos de la mitad de los pacientes hospitalizados con IC reciben algún tipo de profilaxis para la ETV^{111,152,155}. A pesar de que la tasa de EP fatal en pacientes con historia de IC ha disminuido, en parte debido a una mejora en el diagnóstico temprano pero también a una profilaxis más agresiva, la tromboprofilaxis en estos pacientes sigue siendo insuficiente¹¹². Se necesitan desarrollar estrategias adicionales para reducir la inmovilidad y optimizar la terapia para la prevención de la ETV en este grupo de pacientes.

7.2.1.2 Presentación clínica

La forma de presentación de la EP aguda sintomática parece ser, en general, similar entre pacientes con y sin historia de IC. En nuestro estudio, observamos que el dolor torácico fue más frecuente en el grupo sin IC, posiblemente relacionado con la edad avanzada y la mayor carga de comorbilidades que acompañan a este grupo de pacientes, que podrían influir en la percepción del dolor torácico. No encontramos diferencias en el resto de la sintomatología, lo que coincide con estudios previos^{103,150}. También observamos que la hipoxemia fue más común en el grupo de pacientes con historia de IC, algo ya descrito en la literatura^{93,94,149,150}. Esto podría deberse a la menor reserva pulmonar de base que presentan los pacientes con IC. Además, notamos una

menor tendencia a la taquicardia, sin diferencias en el resto de los parámetros hemodinámicos. Una explicación plausible a este último hallazgo podría ser el probable mayor consumo de betabloqueantes en el grupo de pacientes con historia de IC, lo que podría atenuar la respuesta taquicárdica ante el proceso agudo.

7.2.1.3 Pruebas de imagen

Los pacientes de nuestro estudio que no tenían historia de IC presentaron una mayor carga trombótica en el momento del evento, definida por una mayor frecuencia de EP de localización central y TVP concomitante. A pesar de que los pacientes con IC tienen un estado protrombótico significativamente elevado, la carga trombótica observada en nuestro grupo de pacientes con IC fue menor que aquellos sin IC.

Una posible explicación para este hallazgo podría ser que los pacientes con IC y una carga trombótica alta podrían tener una presentación más grave que impida su supervivencia al evento y, por tanto, no lleguen a ser diagnosticados. La evaluación de los pacientes con IC que tienen sospecha de EP aguda representa un desafío debido a la superposición de los síntomas y signos característicos de ambos trastornos. La frecuente coincidencia de manifestaciones en la EP, como la disnea y los edemas en extremidades inferiores, también relacionadas con la IC, puede complicar y demorar la identificación de la ETV, empeorando así el pronóstico de los pacientes^{114,152,156}. La EP es una causa subestimada de morbilidad y mortalidad en pacientes con historia de IC; a menudo se infradiagnostica y se pasa por alto como causa de muerte súbita, especialmente en pacientes cardíacos en ausencia de autopsias, donde la causa de muerte se atribuye incorrectamente a la descompensación o progresión de su enfermedad subyacente^{113,120,154}. Varios estudios realizados sobre autopsias en pacientes con historia de IC ponen de manifiesto la existencia de esta menor detección de la EP como causa de la muerte^{112,157,158}.

Sin embargo, también es posible que diversos factores hayan contribuido a la menor carga trombótica observada en los pacientes con historia de IC. Por ejemplo, es probable que el mayor uso de anticoagulantes (9,76% vs.1,50%) y antiagregantes (35,92% vs. 15,19%), e incluso el mayor uso de estatinas (56,34% vs. 30,31%) en este

grupo de pacientes, haya desempeñado un papel significativo. Varios estudios defienden el papel protector de las estatinas en ETV¹⁵⁹⁻¹⁶¹, así como del uso de antiagregación^{162,163} en la prevención de eventos tromboticos.

Una explicación que podría justificar la menor presencia de TVP acompañante en el grupo de pacientes de nuestro estudio con historia de IC, radica en el hecho de que los pacientes con enfermedades cardíacas generalmente suelen presentar una mayor frecuencia EP sin tromboembolismo venoso periférico asociado¹⁶⁴. En un estudio de casos y controles concluyeron que los pacientes con enfermedades cardíacas tenían un mayor riesgo de EP aislada sin un diagnóstico concurrente de TVP, sugiriendo que las enfermedades cardíacas pueden ser responsables directas del desarrollo de EP mediante la formación de trombos a nivel cardíaco¹⁰⁸. En un estudio comparativo sobre la forma de presentación de la EP en función de la presencia o no del antecedente de IC, coinciden en resaltar que el grupo de IC presentó un mayor porcentaje de pacientes con EP sin TVP acompañante¹⁸⁶. Se han postulado varias explicaciones para la presencia de EP en ausencia de TVP periférica. Es posible que el trombo se haya originado periféricamente, pero que posteriormente se haya desalojado, lo que dificultaría su detección incluso mediante métodos sensibles. Pero también pueden existir otras fuentes de formación de trombos en el lado derecho, con frecuencia en el apéndice auricular derecho en el contexto de enfermedades cardíacas, que también están asociadas con un mayor riesgo de trombosis cardíacas en el lado izquierdo¹⁶⁵. De hecho, estudios de autopsias han demostrado que la trombosis intracardiaca derecha puede ser tan común como la trombosis en el lado izquierdo¹⁶⁶, y los cribados mediante pruebas de imagen dirigida han informado una alta prevalencia de trombos en el lado derecho en pacientes con EP aguda y enfermedad cardíaca¹⁶⁷. En nuestro caso, la presencia de trombo intracavitario fue similar en ambos grupos de estudio, aunque para una mejor detección de los trombos alojados en el apéndice auricular derecho hacen falta pruebas más específicas. El trombo en el apéndice auricular derecho es prácticamente invisible en el ecocardiograma transtorácico convencional, y generalmente requiere de ecocardiogramas transesofágicos e imágenes de resonancia magnética cardíaca para su detección¹⁶⁵.

7.2.1.4 Pruebas de laboratorio

Los biomarcadores cardíacos elevados en el contexto de la EP se correlacionan con la presencia de disfunción ventricular derecha, que es un poderoso predictor independiente de mortalidad temprana⁹. En nuestro estudio, observamos niveles más altos de estos biomarcadores cardíacos en el grupo de IC, tanto de troponina como de NT-ProBNP. Sin embargo, la interpretación de estos niveles en pacientes con historia de IC y EP aguda es complicada. La concentración sanguínea de NT-ProBNP en pacientes con EP depende de la sobrecarga del VD en el contexto de una función normal del VI¹⁶⁸. Sin embargo, en presencia de disfunción del VI, ya sea con FEVI reducida o preservada, los niveles de NT-ProBNP en sangre provienen principalmente del VI y suelen estar ya elevados en pacientes con historia de IC¹⁶⁹. Además, estos niveles de biomarcadores están influenciados por la presencia de otras comorbilidades^{93,114,170}. Se ha demostrado que las comorbilidades frecuentemente asociadas en pacientes con IC y EP aguda, como la insuficiencia renal crónica, la miocardiopatía hipertrófica, la enfermedad valvular y la isquemia debido a la enfermedad coronaria subyacente, podrían influir considerablemente en los niveles sanguíneos de NT-ProBNP y troponina cardíaca¹⁷¹, lo que podría justificaría nuestros hallazgos.

Los pacientes del grupo con IC en nuestro estudio presentaban una mayor complejidad, con parámetros analíticos que mostraban con mayor frecuencia niveles más bajos de hemoglobina y plaquetas, así como niveles más altos de creatinina, en comparación con aquellos sin IC, algo que también ha sido descrito en estudios previos^{94,103,149}.

7.2.1.5 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de EP generalmente implica la interpretación combinada de múltiples datos para obtener una probabilidad preprueba estimada. Los datos clínicos y de laboratorio se pueden combinar para estratificar a los pacientes en tres categorías (probabilidad clínica baja, intermedia y alta), con una probabilidad creciente de EP. Un estudio de Monreal et al.¹⁵⁰, observó que las escalas de predicción de ETV presentan una precisión predictiva muy dispar en los pacientes con patología cardiopulmonar

subyacente. Encontraron que la puntuación de Ginebra tenía una baja sensibilidad para el diagnóstico de EP en pacientes con historia de IC, clasificando únicamente al 9,1% de los pacientes con EP en el grupo de alta probabilidad clínica. Sugieren que esta inexactitud del modelo puede deberse al hecho de que el grupo de estudio consistía en pacientes ambulatorios que acudieron al servicio de urgencias con sospecha de EP. Por lo tanto, los autores apuntan que el modelo de Ginebra parece ser más adecuado para evaluar a pacientes ambulatorios con una baja prevalencia de factores de riesgo y de condiciones comórbidas. En cambio, la puntuación Pisa mostró una mayor proporción de pacientes con EP e IC que fueron clasificados en el grupo de alta probabilidad clínica, alcanzando un 72% de pacientes con EP clasificados en el grupo de alta probabilidad clínica.

En relación a los días de ingreso hospitalario tras el diagnóstico, en nuestro estudio no detectamos diferencias significativas entre los grupos según la presencia o ausencia del antecedente de IC, a diferencia de otros estudios donde sí describen una duración media de hospitalización más prolongada en el grupo de IC en comparación con aquellos sin esta condición^{94,103}. Es posible que, en nuestro caso, el grupo sin historia de IC haya requerido mayor estancia hospitalaria de la esperada debido a la mayor carga trombótica que presentan, tal como se refleja en nuestro análisis. La necesidad de ingreso hospitalario también fue similar en ambos grupos.

En cuanto al tratamiento agudo establecido tras el diagnóstico, nuestro estudio destacó un mayor uso de ACODs en la fase aguda entre los pacientes sin historia de IC. Esto podría deberse a que, en la fase inicial, pueden existir situaciones médicas que contraindiquen el uso de ACODs con mayor frecuencia entre los pacientes con historia de IC en comparación con aquellos sin IC, como un mayor fracaso renal y una mayor trombopenia. En relación con el tratamiento planteado a largo plazo, no encontramos diferencias entre ambos grupos.

7.2.2 Desarrollo del resultado compuesto y complicaciones precoces

La IC es reconocida como un factor de riesgo para resultados adversos en pacientes con EP aguda⁹³. En nuestro estudio, observamos que los pacientes con historia de IC que desarrollaron embolia pulmonar aguda sintomática presentaron el doble de riesgo de complicaciones precoces (muerte, sangrado mayor y recurrencia) durante los primeros 30 días, en comparación con aquellos sin IC. Este riesgo se mantuvo independiente de la edad, el sexo o la presencia de comorbilidades como enfermedad renal, cáncer, trombopenia, sangrado reciente o anemia. Hasta donde tenemos constancia, este es el primer estudio que realiza una evaluación integral del riesgo de complicaciones precoces en pacientes con historia de IC después de una EP aguda sintomática.

7.2.2.1 Mortalidad

Estudios previos han señalado que la historia de IC es un factor de riesgo para desarrollar complicaciones, tanto intrahospitalarias como a largo plazo, entre los pacientes con EP. La mortalidad es una de las complicaciones más frecuentemente descritas; sin embargo, la literatura no es unánime en considerar la IC como un factor de riesgo independiente^{94,102,150}. En un análisis de predictores clínicos de EP fatal, Laporte et al.¹⁰² observaron un riesgo de 2 a 3 veces mayor en pacientes con enfermedad cardíaca –incluida la IC–, aunque no confirmaron la IC como factor de riesgo independiente en su modelo de validación. Otro estudio comparativo de pacientes con EP aguda, realizado por Monreal et al.¹⁵⁰, encontró una mayor mortalidad cruda en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (12%) e IC (17%) en comparación con aquellos sin ambos diagnósticos (10%), aunque no realizaron un análisis multivariante para controlar las diferencias en las características basales de los pacientes. En contraste, Piazza et al.¹⁰³ sí observaron que la IC se relacionaba de forma independiente con una mayor mortalidad, tanto durante la hospitalización [odds ratio (OR) 2,04; 95% CI 1,15-3,62] como a 30 días de seguimiento (OR 1,57; 95% CI 1,01-2,43), al igual que Quintero-Martínez et al.⁹⁴, quienes demostraron que la IC crónica se asociaba de forma independiente con un aumento de la mortalidad entre los pacientes con EP aguda (OR 1,6; 95% CI 1,57-1,63).

En nuestro estudio, observamos en el análisis bivalente una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con IC (HR 2,70; CI 95% 1,58-4,63), pero estas diferencias no se mantuvieron en el análisis multivariante. Como hemos visto, los pacientes con IC crónica que presentan una EP aguda suelen ser de mayor edad y presentan con mayor frecuencia otras comorbilidades. Es probable que la mayor tasa de mortalidad observada se explique por la presencia de estas comorbilidades. No obstante, los pacientes con IC presentan una peor reserva pulmonar y cardíaca, lo que resulta en una menor tolerancia al episodio de EP aguda y en una incapacidad para hacer frente a las demandas hemodinámicas y ventilatorias del mismo^{94,103,150,151}. Los pacientes con EP aguda pueden presentar disfunción ventricular derecha causada por un aumento repentino de la resistencia vascular pulmonar y de la poscarga del VD, debido a la obstrucción del trombo, la hipoxemia y la vasoconstricción pulmonar. Cuando el VD no logra adaptarse a esta resistencia aumentada, su función se ve comprometida, lo que a su vez afecta la precarga del VI¹⁷². Para pacientes con IC crónica y disfunción cardíaca, estas alteraciones repentinas pueden desencadenar múltiples complicaciones con mayor facilidad, incluyendo la muerte. Estudios previos han revelado que los pacientes con IC crónica que desarrollan una EP aguda tienen aproximadamente el doble de riesgo de desarrollar inestabilidad hemodinámica^{94,173}. Además, tienden también a presentar hipoxemia con mayor frecuencia al momento de padecer la EP aguda, lo que puede agravar su situación respiratoria inicial. Por un lado, los pacientes con EP enfrentan un alto riesgo de insuficiencia respiratoria debido al repentino aumento de la resistencia vascular pulmonar⁹ y, por el otro, los pacientes con historia de IC de por sí asocian hipoxemia con frecuencia, debido a la congestión pulmonar y a la reserva pulmonar deficiente que padecen^{71,174,175}. La combinación de estas dos condiciones clínicas puede deteriorar la función respiratoria de los pacientes, incrementando así el riesgo de complicaciones y la necesidad de soporte ventilatorio¹⁷⁶.

En nuestra investigación, detectamos que la mortalidad por causa cardiovascular era más frecuente en el grupo de pacientes con historia de IC. Este hallazgo también fue descrito por Gromadziński et al.¹⁵⁶, quienes encontraron que la mortalidad cardiovascular en pacientes con IC y EP fue significativamente mayor después de 6 meses del evento, en comparación con los pacientes con IC que no desarrollaron EP. Es

posible que la mortalidad en los primeros días tras el evento trombótico, en el grupo de pacientes con IC, se deba a muerte súbita o a la progresión de la propia IC. La EP aguda puede contribuir significativamente a la IC, y la EP masiva puede causar muerte súbita, especialmente en pacientes vulnerables con una capacidad limitada para responder a las necesidades hemodinámicas que requiere el evento agudo. Si bien la EP puede ser causa inicial de muerte, a medida que pasa el tiempo desde la hospitalización, la probabilidad de que la EP aguda sea la causa de muerte directa disminuye⁹³. La EP puede provocar descompensaciones y daños cardiovasculares de forma mantenida que empeoren la IC subyacente y contribuyan a una mayor mortalidad tanto precoz como a largo plazo.

Las herramientas pronósticas comúnmente utilizadas y validadas en la actualidad para predecir resultados precoces en pacientes con EP en relación con la mortalidad incluyen la IC entre sus parámetros^{19,20,177}, a diferencia del resto de herramientas pronósticas para eventos como el sangrado⁵⁸⁻⁶⁵ y la recurrencia³⁹⁻⁵⁰. Tanto la escala de gravedad PESI como su versión simplificada PESIs, consideran la historia de IC como un marcador de gravedad^{19,20}. Los estudios de desarrollo y validación de estas escalas pronósticas resaltan la IC como un factor independiente para el desarrollo de mortalidad precoz en pacientes con EP. Sin embargo, en el subanálisis de estos estudios, la IC es el único factor de riesgo que pierde su significación cuando añaden parámetros analíticos¹⁹. El grupo de estudio de Lozano-Cruz et al.¹⁴⁹ pone de manifiesto la importancia de valorar la IC con un mayor peso en las escalas de riesgo, al mismo nivel que el cáncer o ciertas alteraciones hemodinámicas. Además, propone evaluar en un grupo de riesgo diferente a los pacientes con IC con FEVI reducida. En nuestro subanálisis observamos que las escalas de riesgo de mortalidad precoz, ESC, PESI y PESIs, categorizaban a los pacientes con historia de IC con puntuaciones más altas y en grupos de riesgo más elevados en comparación con aquellos sin IC.

7.2.2.2 Sangrado

La literatura científica presenta diversas perspectivas respecto al riesgo de sangrado en pacientes con EP aguda y su relación con la IC. Mientras que algunos estudios sugieren que la historia de IC constituye un factor de riesgo para el sangrado

mayor^{94,103}, otros no encuentran esta asociación¹⁰⁴. Además, se han desarrollado varios modelos de predicción para evaluar el riesgo individual de sangrado mayor durante los tres primeros meses del inicio del tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV⁵⁸⁻⁶⁵; en estos modelos, la IC crónica fue evaluada como un factor de riesgo de sangrado, pero ninguno de los estudios describió la IC como un factor de riesgo independiente, por lo que no fue incluida en los modelos de predicción. Sin embargo, Ducrocq et al.¹⁷⁸ demostraron que, más allá de las comorbilidades asociadas, la IC en sí misma es un factor de riesgo de sangrado mayor. Investigaciones previas también han identificado que la historia de IC es un factor de riesgo de sangrado en pacientes que presentan un IAM^{179,180}, y la IC aguda es un componente de la puntuación CRUSADE para predecir el sangrado en estos pacientes¹⁸¹.

En nuestro estudio, el análisis bivariante mostró una asociación entre la IC y un mayor riesgo de sangrado mayor (HR 2,22; CI 95% 1,26-3,92), aunque esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariante. Es importante tener en cuenta que existen múltiples factores de riesgo de sangrado en pacientes con EP que reciben tratamiento anticoagulante, como la edad y comorbilidades asociadas (como la ERC, anemia, enfermedad cerebrovascular, entre otras)^{9,57}, que podrían haber contribuido al aumento del sangrado observado en el grupo de pacientes con IC en nuestro estudio. Sin embargo, en el subanálisis basado en la FEVI, encontramos que la FEVI reducida fue un factor de riesgo independiente para sangrado mayor (HR 3,44; CI 95% 1,34-8,81). Una posible explicación para este mayor riesgo de sangrado encontrado en estos pacientes radica en que los pacientes con FEVI reducida presentan un mayor estrés cardíaco, un menor gasto cardíaco y una mayor fragilidad que podrían contribuir a este aumento del riesgo de sangrado observado^{182,183}. Además, en nuestro estudio observamos una mayor frecuencia de trombopenia en los pacientes con IC y FEVI reducida en comparación con aquellos con IC y FEVI preservada. No obstante, también debemos considerar la posibilidad de que este grupo de pacientes sea más propenso a recibir terapias de prevención secundaria con antiagregantes de forma concomitante, dada la mayor frecuencia de cardiopatía isquémica que presentan con respecto a los pacientes con FEVI preservada⁸⁵, también observado en nuestro estudio, que contribuiría a un mayor riesgo de sangrado. En el subanálisis que realizamos sobre las escalas de riesgo,

observamos que el modelo de predicción de sangrado VTE-BLEED categorizó a los pacientes con historia de IC con puntuaciones más altas y en grupos de riesgo más elevados en comparación con aquellos sin IC, lo que concuerda con la evolución clínica que presentaron.

Con la introducción del tratamiento con ACODs, el riesgo de sangrado mayor se ha visto disminuido de forma considerable en comparación con los AVK⁵⁴. Varios estudios han evaluado los efectos de la terapia anticoagulante oral con ACODs a dosis baja en el tratamiento indefinido, mostrando una reducción significativa de eventos tromboticos sin aumentar el riesgo de sangrado en pacientes con IC^{100,122}. En este contexto, y teniendo en cuenta la carga trombotica que presentan los pacientes con IC, se ha planteado considerar la IC como un factor de riesgo persistente relevante en la ETV provocada, lo suficientemente importante como para plantear un tratamiento antitrombotico de forma indefinida^{110,120}. Incluso, como hemos visto, se ha planteado la posibilidad de instaurar un tratamiento anticoagulante a pacientes con IC en ritmo sinusal y sin otra indicación para ello, considerando el estado protrombotico de estos pacientes y el riesgo potencial de ETV y eventos fatales que asocian^{113,121}.

Aunque la anticoagulación oral ofrece un claro beneficio en pacientes con ETV al prevenir eventos tromboticos futuros, existe un riesgo significativo de eventos de sangrado, y el impacto clínico del sangrado mayor en estos pacientes no es despreciable⁶⁶. El uso anticoagulación oral, incluso de ACODs, no está exento de riesgos^{55,56}. Por lo tanto, es esencial identificar aquellos pacientes en los que el riesgo de sangrado de una terapia antitrombotica podría superar al beneficio, aunque evaluar el riesgo de sangrado junto con el riesgo de trombosis no es sencillo, dada la superposición de varios de los factores de riesgo entre ambos. Esto complica la evaluación del riesgo-beneficio de la anticoagulación y, por tanto, la toma de decisiones sobre si mantenerla de forma indefinida o finalizarla después de 3-6 meses de tratamiento tras un evento trombotico. Es crucial individualizar aquellos casos en los que se considere el tratamiento indefinido, y detectar aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado.

La relación entre la IC y el riesgo de recurrencia de ETV tampoco parece estar clara. En un estudio realizado por Heit et al.¹⁸⁴ sobre los predictores de recurrencia después de un evento trombótico, detectaron que, en general, varias características persistentes o irreversibles se asociaron con un mayor riesgo de recurrencia, entre ellas la IC, pero no fueron predictores independientes de riesgo. Los modelos de predicción de riesgo de recurrencia que disponemos en la actualidad no incluyen la IC como un factor de riesgo³⁹⁻⁵⁰. En nuestro estudio no observamos diferencias significativas entre los pacientes con historia de IC y aquellos sin esta condición.

Los modelos de predicción disponibles actualmente para predecir la recurrencia de ETV y los eventos de sangrado durante el tratamiento anticoagulante, suelen presentar importantes limitaciones metodológicas y una precisión predictiva insuficiente. Por lo tanto, en la actualidad no se recomienda el uso de estos modelos para guiar la decisión de continuar o interrumpir el tratamiento anticoagulante después de un tratamiento inicial³⁶.

A la luz de los resultados de nuestro estudio, los pacientes con IC y FEVI reducida representan un grupo con un riesgo de sangrado considerable. En este sentido, sería prudente extremar precauciones y evaluar cuidadosamente el equilibrio entre el riesgo y el beneficio de la anticoagulación terapéutica en este grupo específico de pacientes. También es importante ajustar y proporcionar un tratamiento adecuado para aquellos factores de riesgo que puedan ser corregibles, al tiempo que se ofrece educación y se fomenta la autoevaluación del propio paciente¹⁸⁵. Además, la evaluación del riesgo de sangrado requiere una reevaluación individual continua, dada la naturaleza dinámica que presentan algunos factores de riesgo. Por lo tanto, es esencial mantener un seguimiento constante y realizar ajustes según sea necesario en el plan de tratamiento.

La toma de decisiones compartida entre el médico y el paciente también es crucial en estos casos. Proporcionar a los pacientes información detallada sobre las alternativas de tratamiento, así como los riesgos, beneficios y duración de dicho tratamiento, facilita un diálogo abierto que contribuye a aumentar la aceptación de la anticoagulación y la adherencia a largo plazo. Los valores y preferencias individuales del

paciente también desempeñan un papel fundamental al evaluar los beneficios y riesgos en estos casos. Una revisión sistemática de estos valores y preferencias de los pacientes en relación con la ETV reveló que los pacientes con ETV suelen valorar la reducción en el riesgo de recurrencia sobre el posible riesgo de sangrado¹⁸⁶.

7.2.3 FEVI reducida

En la exploración de las diferencias pronósticas en los pacientes con IC, se ha prestado una creciente atención a la FEVI como factor distintivo, y son varios los estudios que sugieren considerar a los pacientes con FEVI reducida como un subgrupo de peor pronóstico^{71,87,187}. En el presente estudio, observamos que la FEVI reducida se asoció con un mayor riesgo de complicaciones precoces tras un evento de EP aguda sintomática. Sin embargo, esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariante.

Los pacientes con IC muestran características epidemiológicas y perfiles etiológicos diferentes en función de la FEVI. En comparación con los pacientes con IC-FEr, aquellos que presentan FEVI preservada tienden a ser de mayor edad y con más frecuencia son mujeres⁸⁵, algo que también observamos en nuestro subanálisis. En cuanto a las enfermedades concomitantes, el grupo de pacientes con IC-FEr parece tener con mayor frecuencia antecedentes de enfermedad coronaria, DM y disfunción hepática, mientras que los pacientes con IC-FEp muestran una mayor frecuencia de HTA, ACV, EPOC y FA^{85,93}. Además, los pacientes con IC-FEr mueren con más frecuencia por razones cardiovasculares, mientras que las muertes no cardiovasculares son más frecuentes en el grupo de pacientes con IC-FEp^{188,189}. En nuestro estudio, únicamente detectamos mayor frecuencia de cardiopatía isquémica en los pacientes con IC-FEr, sin encontrar diferencias significativas en el resto de las características basales.

La IC-FEr es un síndrome heterogéneo que puede tener diversas etiologías para la disfunción sistólica, así como varios perfiles de comorbilidad cardiovascular y no cardiovascular. Sin embargo, a pesar de esta diversidad, varios fármacos y dispositivos han demostrado mejorar los resultados en pacientes con FEVI reducida, independientemente de la causa subyacente o el perfil de comorbilidad. Esto sugiere

que estos pacientes comparten adaptaciones fisiopatológicas comunes que influyen en la progresión de la enfermedad¹⁹⁰. Algunos autores han hipotetizado que esta adaptación fisiopatológica unificadora podría no estar presente en los pacientes con IC-FEp, y se plantea que el tratamiento debería ser específico para abordar las distintas etiologías subyacentes, los factores fisiopatológicos y las comorbilidades presentes en estos pacientes^{191,192}.

El estado de salud de los pacientes con IC puede deteriorarse fácilmente durante un episodio de EP aguda. Sin embargo, parece que los pacientes con IC-FEr podrían experimentar una peor respuesta a este evento agudo en comparación con aquellos con IC-FEp. Los pacientes con IC-FEp tienen una disfunción diastólica del VI y una presión de llenado aumentada en el mismo ventrículo, lo que finalmente conduce a hipertensión pulmonar a través de las venas pulmonares. A pesar de esto, este grupo de pacientes tienen algunos mecanismos compensatorios importantes, como el aumento de la FEVI y la hipertrofia del VD, que pueden contrarrestar el aumento agudo de la presión arterial pulmonar causada por la EP aguda. Como resultado, el gasto cardíaco podría mantenerse relativamente preservado a pesar de los efectos hemodinámicos de la EP aguda en estos pacientes⁹³. En contraste, los pacientes con IC-FEr presentan predominantemente una disfunción sistólica del VI, lo que los hace más susceptibles al deterioro hemodinámico causado por la obstrucción aguda de la arteria pulmonar durante una EP. Además, en los pacientes con FEVI reducida, la disminución de la contractilidad miocárdica y el uso de betabloqueantes pueden exacerbar su respuesta inotrópica y cronotrópica ante una EP. Durante una EP aguda, existe también una capacidad significativamente reducida para compensar la hipoxia, pudiendo tener un efecto aún más perjudicial en los pacientes con FEVI reducida al causar isquemia miocárdica. Este riesgo se ve incrementado en aquellos con enfermedad arterial coronaria significativa y una reserva coronaria reducida, lo que puede ser común en pacientes con FEVI reducida¹⁷⁶.

En este contexto, algunos autores sostienen que la presencia de una FEVI reducida tiene un valor predictivo independiente para la mortalidad intrahospitalaria en pacientes que presentan una EP aguda, no siendo así en los pacientes con FEVI

preservada^{93,114,149}. Lozano-Cruz et al.¹⁴⁹ analizaron las diferencias pronósticas intrahospitalarias entre la IC con FEVI reducida y FEVI preservada después de una EP aguda, y resaltaron la importancia de discriminar entre estos dos grupos, puesto que el pronóstico intrahospitalario es peor en aquellos con FEVI reducida. Un metaanálisis realizado por el grupo *Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC)* mostró que los pacientes con IC-FE_p tenían un riesgo de muerte del 32% menor en comparación con los pacientes con IC-FE_r¹⁹³. En cambio, Ovradovic et al.⁹³ no encontraron una asociación significativa entre ninguno de los fenotipos de IC y la mortalidad a los 30 días después de una EP aguda. Del mismo modo, en nuestro estudio no observamos diferencias en la mortalidad según la FEVI. Tampoco detectamos diferencias en relación con el riesgo de recurrencia.

Con respecto al riesgo de sangrado a 30 días en los pacientes con EP aguda en relación con la FEVI, no somos conscientes de que exista en la literatura ningún estudio que analice esta asociación. Los resultados de nuestra investigación respaldan la importancia de diferenciar a los pacientes con historia de IC con FEVI reducida, dado que el riesgo de sangrado a 30 días es mayor en estos casos. En relación con estos resultados, se deben contemplar estrategias para reducir el riesgo de sangrado en estos pacientes, y la FEVI reducida podría considerarse como una categoría de riesgo distinta. Enfoques individualizados hacia la terapia anticoagulante pueden mejorar los resultados y reducir las complicaciones en esta población. En estos pacientes frágiles, se debe considerar un tratamiento anticoagulante adaptado, eligiendo medicamentos con un menor riesgo de sangrado y un perfil de interacciones farmacológicas reducido, considerando así las opciones más seguras y adecuadas para su situación¹⁹⁴.

7.3 Fortalezas y limitaciones del estudio

Una de las limitaciones de nuestro estudio radica en su diseño observacional, que implica que las decisiones de tratamiento fueron tomadas por los médicos en cada caso. Además, al haberse realizado en dos hospitales de tercer nivel, la

representatividad de nuestra población de estudio podría estar limitada, ya que es posible que no refleje completamente la diversidad de pacientes atendidos en otros entornos de atención médica. También es importante tener en cuenta que la cantidad limitada de pacientes en el subgrupo con FEVI reducida podría haber afectado la capacidad para obtener diferencias estadísticamente significativas en algunos eventos.

En cuanto a las fortalezas, este es el primer estudio que realiza un análisis integral del riesgo de complicaciones precoces en pacientes con historia de IC tras una EP aguda sintomática. La evaluación conjunta de estos riesgos proporciona una comprensión más completa de las implicaciones clínicas en esta población específica y resalta la necesidad de reconocer la IC y la FEVI reducida como factores de riesgo potenciales en el manejo de la EP aguda. Esto insta a los médicos a mantener una monitorización cuidadosa de estos pacientes y a adoptar estrategias de manejo temprano adaptadas, así como protocolos de seguimiento, con el fin de mejorar los resultados clínicos en esta población de alto riesgo.

Los resultados obtenidos refuerzan de manera significativa la importancia pronóstica de la IC en relación con las complicaciones precoces después de una EP aguda sintomática, y contribuye al entendimiento clínico de la evolución de los pacientes con esta combinación de condiciones médicas. Este estudio revela, además, que la FEVI reducida emerge como un factor de riesgo independiente para eventos hemorrágicos en este contexto. Este descubrimiento proporciona una nueva perspectiva sobre la relación entre la función cardíaca y los eventos hemorrágicos, llenando así un vacío en la literatura existente. Para avanzar en este campo, las investigaciones futuras deberían centrarse en esclarecer los mecanismos que subyacen a las diferencias observadas en los resultados, refinar las estrategias de estratificación de riesgo e identificar enfoques de tratamiento óptimos para esta población de pacientes vulnerables.

8 CONCLUSIONES

1. La insuficiencia cardíaca está vinculada de manera independiente a un mayor riesgo de complicaciones tempranas (muerte, sangrado mayor y recurrencia) tras una embolia pulmonar aguda sintomática.
2. Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca que presentan una embolia pulmonar aguda sintomática son de mayor edad y presentan con más frecuencia comorbilidades asociadas.
3. Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca que presentan una embolia pulmonar aguda sintomática asocian mayor hipoxemia, anemia y fracaso renal en el momento de la presentación del evento trombótico.
4. Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca presentan un mayor riesgo de mortalidad y sangrado mayor tras un episodio de embolia pulmonar aguda sintomática, no considerándose un factor de riesgo independiente para estos eventos. Además, no existe una clara relación con el riesgo de recurrencias.
5. La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida es un factor de riesgo independiente de sangrado mayor en pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática. Este mayor riesgo es independiente de la edad, sexo o la presencia de comorbilidades como enfermedad renal, cáncer, trombopenia, sangrado reciente o anemia.

9 REFERENCIAS

1. Schellong SM, Goldhaber SZ, Weitz JI, Ageno W, Bounameaux H, Turpie AGG, et al. Isolated Distal Deep Vein Thrombosis: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost*. 2019;119(10):1675-85.
2. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(3):135-40.
3. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*. 2016;388(10063):3060-73.
4. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *The Lancet*. 2021;398(10294):64-77.
5. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-74.
6. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: A Major Contributor to Global Disease Burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(11):2363-71.
7. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-70.
8. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017;23(20 Suppl):S376-82.
9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
10. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(10):756-64.
11. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008;143(2):180-90.
12. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):34-45.
13. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited. *Anesth Analg*. 2012;114(2):275-85.
14. Line BR. Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. *Semin Nucl Med*. 2001;31(2):90-101.
15. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1480-3.

16. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism: A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost.* 2009;102(10):615-9.
17. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet.* 2012;379(9828):1835-46.
18. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2006;27(4):476-81.
19. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1041-6.
20. Jiménez D. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383.
21. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1500-7.
22. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of Venous Thromboembolism. *JAMA.* 2014;311(7):717.
23. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary. *Chest.* 2021;160(6):2247-59.
24. Becattini C, Cimini LA. Long term use of anticoagulant therapy for patients with pulmonary embolism. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(7):709-18.
25. Peñaloza-Martínez E, Demelo-Rodríguez P, Proietti M, Soria Fernández-Llamazares G, Llamazares-Mendo C, Álvarez-Sala Walther L, et al. Update on extended treatment for venous thromboembolism. *Ann Med.* 2018;50(8):666-74.
26. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-11.
27. Bueno H, Jiménez D, Garcimartín Cerezo P, Jara-Palomares L, Jiménez López-Guarch C, Lázaro M, et al. Comentarios a la guía ESC 2019 sobre embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(6):452-6.
28. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early Anticoagulation Is Associated With Reduced Mortality for Acute Pulmonary Embolism. *Chest.* 2010;137(6):1382-90.
29. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
30. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.

31. National Institute for Health and Care Excellence. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing. NICE Guideline No. 158, March 26, 2020. London: NICE; 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556698/>. Accessed August 29, 2021.
32. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. enero de 2016;41(1):32-67.
33. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-225.
34. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365-71.
35. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):1011-21.
36. De Winter MA, Van Es N, Büller HR, Visseren FLJ, Nijkeuter M. Prediction models for recurrence and bleeding in patients with venous thromboembolism: A systematic review and critical appraisal. *Thromb Res*. 2021;199:85-96.
37. Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(5):317-25.
38. Carrier M. Systematic Review: Case-Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding Events Among Patients Treated for Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):578.
39. Ensor J, Riley RD, Jowett S, Monahan M, Snell KI, Bayliss S, et al. Prediction of risk of recurrence of venous thromboembolism following treatment for a first unprovoked venous thromboembolism: systematic review, prognostic model and clinical decision rule, and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(12):1-190.
40. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Can Med Assoc J*. 2008;179(5):417-26.
41. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;j1065.
42. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism: The Vienna Prediction Model. *Circulation*. 2010;121(14):1630-6.
43. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D -Dimer Levels Over Time and the Risk of

Recurrent Venous Thromboembolism: An Update of the Vienna Prediction Model. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000467.

44. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):775-81.

45. Tritschler T, Méan M, Limacher A, Rodondi N, Aujesky D. Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: prospective validation of the updated Vienna Prediction Model. *Blood.* 2015;126(16):1949-51.

46. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* junio de 2012;10(6):1019-25.

47. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1963-70.

48. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Martín Díaz RM, Madroñal Cerezo E, De Ancos Aracil CL, et al. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med.* 2016;29:59-64.

49. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Ruiz Giardín JM. Predicting recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: Retrospective validation of the DAMOVES score. *Eur J Intern Med.* 2017;41:e15-6.

50. Timp JF, Braekkan SK, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Hansen JB, Rosendaal FR, et al. Prediction of recurrent venous thrombosis in all patients with a first venous thrombotic event: The Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prediction model (L-TRRiP). Rahimi K, editor. *PLOS Med.* 2019;16(10):e1002883.

51. Franco L, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Vanni S, Nitti C, Re R, et al. Definition of major bleeding: Prognostic classification. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2852-60.

52. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119-26.

53. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical Impact of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):893.

54. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(5):565-75.

55. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al.

Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62.

56. Helmert S, Marten S, Mizera H, Reitter A, Sahin K, Tittl L, et al. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(2):169-78.

57. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2016;149(2):315-52.

58. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto J, Todolí J, Samperiz Á, 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(07):26-31.

59. Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, Saga S, Amano H, Takase T, et al. Validation of the VTE-BLEED score's long-term performance for major bleeding in patients with venous thromboembolisms: From the COMMAND VTE registry. *J Thromb Haemost*. 2020;18(3):624-32.

60. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1369-76.

61. Klok FA, Presles E, Tromeur C, Barco S, Konstantinides SV, Sanchez O, et al. Evaluation of the predictive value of the bleeding prediction score VTE-BLEED for recurrent venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(3):364-71.

62. Kuijer PMM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the Risk of Bleeding During Anticoagulant Treatment for Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):457.

63. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin **Access the "Journal Club" discussion of this paper at <http://www.elsevier.com/locate/ajmselect/>. *Am J Med*. 1998;105(2):91-9.

64. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.

65. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401.

66. Gorog DA, Gue YX, Chao TF, Fauchier L, Ferreiro JL, Huber K, et al. Assessment and Mitigation of Bleeding Risk in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: Executive Summary of a European and Asia-Pacific Expert Consensus Paper. *Thromb Haemost*. 2022;122(10):1625-52.

67. Badescu M, Ciocoiu M, Badulescu O, Vladeanu MC, Bojan I, Vlad C, et al. Prediction of bleeding events using the VTE-BLEED risk score in patients with venous thromboembolism receiving anticoagulant therapy (Review). *Exp Ther Med*.

2021;22(5):1344.

68. Marques Antunes M, Alves M, Pinto FJ, Agnelli G, Caldeira D. The high-risk bleeding category of different scores in patients with venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2021;94:45-55.

69. Vedovati MC, Mancuso A, Pierpaoli L, Paliani U, Conti S, Ascani A, et al. Prediction of major bleeding in patients receiving DOACs for venous thromboembolism: A prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2020;301:167-72.

70. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-421.

71. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.

72. Wagner S. Heart Failure: A Proposed Definition and Classification. *Arch Intern Med.* 1977;137(5):675.

73. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl H, Loogen F, Reale A. The definition of heart failure. *Eur Heart J.* 1983;4(7):445-8.

74. Jaski BE. The 4 stages of heart failure [Internet]. Minneapolis: CardioText; 2015 [citado 5 de junio de 2020]. Disponible en: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=2068844>

75. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;27(4):387-413.

76. Tsutsui H, Ise M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure — Digest Version —. *Circ J.* 2019;83(10):2084-184.

77. Dolgin M, New York Heart Association, editores. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9. ed., 3. print. Boston, Mass.: Little, Brown and Co; 1994. 334 p. (A Little, Brown handbook).

78. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet.* 2019;393(10166):61-73.

79. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.

80. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis

for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.

81. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;ejhf.1858.
82. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-41.
83. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review: Prevalence of heart failure and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242-52.
84. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87.
85. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
86. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018;391(10120):572-80.
87. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306-25.
88. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health*. agosto de 2019;4(8):e406-20.
89. Tang L, Wu YY, Lip GYH, Yin P, Hu Y. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3(1):e30-44.
90. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3(7):1459-66.
91. Kim JH, Shah P, Tantry US, Gurbel PA. Coagulation Abnormalities in Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(6):319-28.
92. Zannad F, Stough WG, Regnault V, Gheorghide M, Deliargyris E, Gibson CM, et al. Is thrombosis a contributor to heart failure pathophysiology? Possible mechanisms, therapeutic opportunities, and clinical investigation challenges. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1772-82.
93. Obradovic S, Dzudovic B, Subotic B, Matijasevic J, Mladenovic Z, Bokan A, et al. Predictive value of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction for

outcome in pulmonary embolism. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4061-70.

94. Quintero-Martinez JA, Dangl M, Uribe J, Vasquez MA, Vergara-Sanchez C, Albosta M, et al. Impact of Chronic Heart Failure on Acute Pulmonary Embolism in-Hospital Outcomes (From a Contemporary Study). *Am J Cardiol.* 2023;195:17-22.

95. Smilowitz NR, Zhao Q, Wang L, Shrestha S, Baser O, Berger JS. Risk of Venous Thromboembolism after New Onset Heart Failure. *Sci Rep.* 2019;9(1):17415.

96. Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, Guedes RAV, Santos AB, de Moura SS, et al. Acute Pulmonary Embolism Is an Independent Predictor of Adverse Events in Severe Decompensated Heart Failure Patients. *Chest.* 2007;131(6):1838-43.

97. Ng TMH, Tsai F, Khatri N, Barakat MN, Elkayam U. Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Heart Failure: Incidence, Prognosis, and Prevention. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):165-73.

98. Hopper I, Skiba M, Krum H. Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(1):69-78.

99. Shantsila E, Koziel M, Lip GY. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. Cochrane Heart Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 18 de mayo de 2021 [citado 24 de enero de 2024];2021(5). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003336.pub4>

100. Lin AY, Dinatolo E, Metra M, Sbolli M, Dasseni N, Butler J, et al. Thromboembolism in Heart Failure Patients in Sinus Rhythm. *JACC Heart Fail.* 2021;9(4):243-53.

101. Lip G, Ponikowski P, Andreotti F, Anker S, Filippatos G, Homma S, et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm: An Executive Summary of a joint Consensus Document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2012;108(12):1009-22.

102. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism: Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008;117(13):1711-6.

103. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous Thromboembolism in Heart Failure: Preventable Deaths During and After Hospitalization. *Am J Med.* 2011;124(3):252-9.

104. Mebazaa A, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Predicting the Risk of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized With Heart Failure. *Circulation.* 2014;130(5):410-8.

105. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.

106. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(6):793-5.
107. Chaudhury P, Alvarez P, Michael M, Saad M, Bishop GJ, Hanna M, et al. Incidence and Prognostic Implications of Readmissions Caused by Thrombotic Events After a Heart Failure Hospitalization. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(10):e025342.
108. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart Disease May Be a Risk Factor for Pulmonary Embolism Without Peripheral Deep Venous Thrombosis. *Circulation.* 2011;124(13):1435-41.
109. Imberti D, Giorgi Pierfranceschi M, Falciani M, Prisco D. Venous Thromboembolism Prevention in Patients with Heart Failure: An Often Neglected Issue. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2007;36(2):69-74.
110. Fanola CL, Norby FL, Shah AM, Chang PP, Lutsey PL, Rosamond WD, et al. Incident Heart Failure and Long-Term Risk for Venous Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):148-58.
111. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Hospitalized Medical Patients. *Chest.* 2007;132(3):936-45.
112. Beemath A, Skaf E, Stein PD. Pulmonary Embolism as a Cause of Death in Adults Who Died With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(8):1073-5.
113. Howell M. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism A retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(8):810-6.
114. Bechlioulis A, Lakkas L, Rammos A, Katsouras C, Michalis L, Naka K. Venous Thromboembolism in Patients with Heart Failure. *Curr Pharm Des.* 2022;28(7):512-20.
115. Samama MM. An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Medical Outpatients: The Sirius Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3415.
116. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Acute Medical Illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):963.
117. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *The Lancet.* 2010;375(9715):657-63.
118. Tichelaar YIGV, Kluin-Nelemans HJC, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis: A systematic review. *Thromb Haemost.* 2012;107(05):827-37.
119. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, Mantel Å, Wållberg-Jonsson S, Jacobsson LTH, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Rheumatoid Arthritis and Association With Disease Duration and Hospitalization. *JAMA.* 2012;308(13):1350.
120. Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism in Heart Failure Patients. *J Am Coll*

Cardiol. 2020;75(2):159-62.

121. Siniarski A, Gąsecka A, Borovac JA, Papakonstantinou PE, Bongiovanni D, Ehlinder H, et al. Blood Coagulation Disorders in Heart Failure: From Basic Science to Clinical Perspectives. *J Card Fail.* 2023;29(4):517-26.

122. Gurbel PA, Tantry US. Antiplatelet and Anticoagulant Agents in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):1-14.

123. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1455-69.

124. Reichman-Warmusz E, Domal-Kwiatkowska D, Matysiak N, Kurek J, Spinczyk D, Dudek D, et al. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure. *J Clin Pathol.* 2016;69(3):221-5.

125. Sbarouni E, Bradshaw A, Andreotti F, Tuddenham E, Oakley CM, Cleland JGF. Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure. *Am Heart J.* 1994;127(3):607-12.

126. Chung I, Lip GYH. Platelets and heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2623-31.

127. Ferreira JP, Lam CSP, Anker SD, Mehra MR, Van Veldhuisen DJ, Byra WM, et al. Plasma D-dimer concentrations predicting stroke risk and rivaroxaban benefit in patients with heart failure and sinus rhythm: an analysis from the COMMANDER-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):648-56.

128. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, Poole J, Anderson J, Johnson G, et al. Risk of Thromboembolism in Heart Failure: An Analysis From the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation.* 2007;115(20):2637-41.

129. Aispuru GR, Clavier MM, Cardone AJ, Gilberto DO, Barousse AP. Thrombotic biomarkers and left ventricle characteristics as short-term predictors of thrombotic events in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Eur J Intern Med.* 2012;23(6):545-51.

130. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.

131. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna W, et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur Heart J.* 2006;27(8):936-41.

132. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920-5.

133. Bikdeli B, Jiménez D, Del Toro J, Piazza G, Rivas A, Fernández-Reyes JL, et al. Association Between Preexisting Versus Newly Identified Atrial Fibrillation and Outcomes of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *J Am Heart Assoc.*

2021;10(17):e021467.

134. Cohen AT, Turpie AGG, Leizorovicz A, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Thromboprophylaxis with dalteparin in medical patients: which patients benefit? *Vasc Med.* 2007;12(2):123-7.

135. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7537):325-9.

136. Turpie AGG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in medical patients with enoxaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol.* 2000;86(12):48-52.

137. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. *Chest.* 2012;141(2):e195S-e226S.

138. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AGG, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: Methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;22(1):31-8.

139. Bajaj NS, Vaduganathan M, Qamar A, Gupta K, Gupta A, Golwala H, et al. Extended prophylaxis for venous thromboembolism after hospitalization for medical illness: A trial sequential and cumulative meta-analysis. *Cannegieter SC, editor. PLOS Med.* 2019;16(4):e1002797.

140. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2016;375(6):534-44.

141. Miao B, Chalupadi B, Clark B, Descoteaux A, Huang D, Ilham S, et al. Proportion of US Hospitalized Medically Ill Patients Who May Qualify for Extended Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb.* 2019;25:107602961985089.

142. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2013;368(6):513-23.

143. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med.* 2018;379(12):1118-27.

144. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211-22.

145. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.

146. Jain CC, Chang Y, Kabrhel C, Giri J, Channick R, Rodriguez-Lopez J, et al. Impact of Pulmonary Arterial Clot Location on Pulmonary Embolism Treatment and Outcomes (90 Days). *Am J Cardiol.* 2017;119(5):802-7.

147. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART -2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1258-69.
148. Shah P, Arora S, Kumar V, Sharma S, Shah H, Tripathi B, et al. Short-term outcomes of pulmonary embolism: A National Perspective. *Clin Cardiol.* 2018;41(9):1214-24.
149. Lozano-Cruz P, Vivas D, Rojas A, Font R, Román-García F, Muñoz B. Valor pronóstico del antecedente de insuficiencia cardiaca en pacientes ingresados con tromboembolia pulmonar. *Med Clínica.* 2016;147(8):340-4.
150. Monreal M, Muñoz-Torrero JFS, Naraine VS, Jiménez D, Soler S, Rabuñal R, et al. Pulmonary Embolism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Congestive Heart Failure. *Am J Med.* 2006;119(10):851-8.
151. Piazza G, Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism in Heart Failure. *Circulation.* 2008;118(15):1598-601.
152. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Heart Failure in Patients With Deep Vein Thrombosis. *Am J Cardiol.* 2008;101(7):1056-9.
153. Spyropoulos A, Hussein M, Lin J, Battleman D. Rates of venous thromboembolism occurrence in medical patients among the insured population. *Thromb Haemost.* 2009;102(11):951-7.
154. Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, Guedes RAV, Santos AB, De Moura SS, et al. Incidence and Clinical Predictors of Pulmonary Embolism in Severe Heart Failure Patients Admitted to a Coronary Care Unit. *Chest.* 2005;128(4):2576-80.
155. Jois-Bilowich P, Michota F, Bartholomew JR, Glauser J, Diercks D, Weber J, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Heart Failure Patients. *J Card Fail.* 2008;14(2):127-32.
156. Gromadziński L, Targoński R, Januszko-Giergielewicz B, Ciużyński M, Pruszczyk P. The influence of acute pulmonary embolism on early and delayed prognosis for patients with chronic heart failure. *Cardiol J.* 2012;19(6):625-31.
157. de Macedo IS, Dinardi LFL, Pereira TV, de Almeida LKR, Barbosa TS, Benvenuti LA, et al. Thromboembolic findings in patients with heart failure at autopsy. *Cardiovasc Pathol.* 2018;35:23-8.
158. Pulido T, Aranda A, Zevallos MA, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Santos LE, et al. Pulmonary Embolism as a Cause of Death in Patients With Heart Disease. *Chest.* 2006;129(5):1282-7.
159. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1851-61.
160. Zhu H, Zheng H, Xu T, Liu X, Liu X, Sun L, et al. Effects of statins in primary and secondary prevention for venous thromboembolism events: A meta analysis. *Vascul Pharmacol.* 2022;142:106931.

161. Joseph P, Glynn R, Lonn E, Ramasundarahettige C, Eikelboom J, MacFadyen J, et al. Rosuvastatin for the prevention of venous thromboembolism: a pooled analysis of the HOPE-3 and JUPITER randomized controlled trials. *Cardiovasc Res.* 2022;118(3):897-903.
162. Becker RC. Aspirin and the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;366(21):2028-30.
163. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *The Lancet.* 2000;355(9212):1295-302.
164. Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis. *Eur J Intern Med.* 2009;20(5):470-3.
165. Anfinogenova ND, Vasiltsseva OY, Vrublevsky AV, Vorozhtsova IN, Popov SV, Smorgon AV, et al. Right Atrial Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(08):895-907.
166. Ögren M, Bergqvist D, Eriksson H, Lindblad B, Sternby NH. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J.* 2005;26(11):1108-14.
167. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2245-51.
168. Pasha SM, Klok FA, Van Der Bijl N, De Roos A, Kroft LJM, Huisman MV. NT-pro-BNP levels in patients with acute pulmonary embolism are correlated to right but not left ventricular volume and function. *Thromb Haemost.* 2012;108(08):367-72.
169. Salah K, Stienen S, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Bayes-Genis A, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart.* 2019;heartjnl-2018-314173.
170. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail.* 2002;8(3):149-54.
171. Torre M, Jarolim P. Cardiac troponin assays in the management of heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015;441:92-8.
172. Piazza G, Goldhaber SZ. The Acutely Decompensated Right Ventricle. *Chest.* 2005;128(3):1836-52.
173. de-Miguel-Diez J, López-de-Andrés A, Hernandez-Barrera V, Jimenez D, Monreal M, López-Herranz M, et al. The significance of heart failure in hospitalised patients with pulmonary embolism. A gender-specific analysis. *Int J Clin Pract [Internet].* octubre de 2021 [citado 26 de febrero de 2024];75(10). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14558>
174. Miñana G, Núñez J, Bañuls P, Sanchis J, Núñez E, Robles R, et al. Prognostic implications of arterial blood gases in acute decompensated heart failure. *Eur J Intern*

Med. 2011;22(5):489-94.

175. Mebazaa A, Pang PS, Tavares M, Collins SP, Storrow AB, Laribi S, et al. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur Heart J*. 2010;31(7):832-41.

176. Snoer M, Monk-Hansen T, Olsen RH, Pedersen LR, Nielsen OW, Rasmussen H, et al. Coronary flow reserve as a link between diastolic and systolic function and exercise capacity in heart failure. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):677-83.

177. Maestre A, Trujillo-Santos J, Riera-Mestre A, Jiménez D, Di Micco P, Bascuñana J, et al. Identification of Low-Risk Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism for Outpatient Therapy. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;150626095350002.

178. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, Ravaud P, Alberts MJ, Wilson PWF, et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1257-65.

179. Abramov D, Kobo O, Mohamed M, Roguin A, Osman M, Patel B, et al. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with preexisting heart failure: an analysis of 2 million patients from the national inpatient sample. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2022;20(3):233-40.

180. Desai NR, Kennedy KF, Cohen DJ, Connolly T, Diercks DB, Moscucci M, et al. Contemporary risk model for in-hospital major bleeding for patients with acute myocardial infarction: The acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry[®]–Get With The Guidelines (GWTG)[®]. *Am Heart J*. 2017;194:16-24.

181. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.

182. Sato Y, Yoshihisa A, Takeishi R, Ohara H, Sugawara Y, Ichijo Y, et al. Simplified Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) Definition Predicts Bleeding Events in Patients With Heart Failure. *Circ J*. 2021;86(1):147-55.

183. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, Van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1081-90.

184. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of Recurrence After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):761.

185. Nopp S, Ay C. Bleeding Risk Assessment in Patients with Venous Thromboembolism. *Hämostaseologie*. 2021;41(04):267-74.

186. Etxeandia-Ikobaltzeta I, Zhang Y, Brundisini F, et al. Patient values and preferences regarding VTE disease: a systematic review to inform American Society of Hematology guidelines. *Blood Adv*. 2020;4(5):953-968. *Blood Adv*. 2020;4(7):1219-1219.

187. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
188. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86.
189. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.
190. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591-602.
191. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10(3):407-18.
192. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, Van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90.
193. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13.
194. Lafaie L, C el arier T, Monreal M, Mismetti P, Delavenne X, Bertoletti L. The impact of advanced age on anticoagulant therapy for acute venous thromboembolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(1):27-37.

10 ANEXOS

10.1 Publicación en revista indexada

“Prognostic Significance of Heart Failure in Acute Pulmonary Embolism: A Comprehensive Assessment of 30-Day Outcomes”

Mariam Farid-Zahran, Manuel Méndez Bailón, José María Pedrajas, Rubén Alonso-Beato, Francisco Galeano-Valle, Vanesa Sendín Martín, Javier Marco-Martínez and Pablo Demelo-Rodríguez

Journal of Clinical Medicine.

DOI: 10.3390/jcm13051284

Article

Prognostic Significance of Heart Failure in Acute Pulmonary Embolism: A Comprehensive Assessment of 30-Day Outcomes

Mariam Farid-Zahran ^{1,2,3,*}, Manuel Méndez-Bailón ^{1,2,3}, José María Pedrajas ^{1,2,3}, Rubén Alonso-Beato ^{4,5}, Francisco Galeano-Valle ^{2,4,5}, Vanesa Sendin Martín ^{1,2,3}, Javier Marco-Martínez ^{1,2,3} and Pablo Demelo-Rodríguez ^{2,4,5,6}

- ¹ Internal Medicine Department, Hospital Universitario Clínico San Carlos, 28040 Madrid, Spain; manmen01@ucm.es (M.M.-B.); jmaria1963@gmail.com (J.M.P.); vanesa.sendin@salud.madrid.org (V.S.M.); javiermarco.z@gmail.com (J.M.-M.)
 - ² School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; paco.galeano.valle@gmail.com (F.G.-V.); pbdemelo@hotmail.com (P.D.-R.)
 - ³ Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos, 28040 Madrid, Spain
 - ⁴ Venous Thromboembolism Unit, Internal Medicine Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain; ralonsob@salud.madrid.org
 - ⁵ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain
 - ⁶ School of Medicine, Universidad CEU San Pablo, 28668 Alcorcón, Spain
- * Correspondence: mariam.faridzahran@salud.madrid.org



Citation: Farid-Zahran, M.; Méndez-Bailón, M.; Pedrajas, J.M.; Alonso-Beato, R.; Galeano-Valle, F.; Sendin Martín, V.; Marco-Martínez, J.; Demelo-Rodríguez, P. Prognostic Significance of Heart Failure in Acute Pulmonary Embolism: A Comprehensive Assessment of 30-Day Outcomes. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 1284. <https://doi.org/10.3390/jcm13051284>

Academic Editor: Luca Spiezia

Received: 1 February 2024

Revised: 20 February 2024

Accepted: 22 February 2024

Published: 24 February 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/>).

Abstract: Introduction: Patients with heart failure (HF) are known to have an increased risk of pulmonary embolism (PE), but there is limited evidence regarding the prognostic implications of HF in patients with acute PE and the relationship between PE prognosis and left ventricular ejection fraction (LVEF). The primary objective of this study was the development of a composite outcome (mortality, major bleeding, and recurrence) within the first 30 days. The secondary objective was to identify the role of LVEF in predicting the development of early complications in patients with both HF and reduced LVEF. Material and Methods: A prospective study was conducted at two tertiary hospitals between January 2012 and December 2022 to assess differences among patients diagnosed with acute PE based on the presence or absence of a history of HF. Cox regression models were employed to assess the impact of HF and reduced LVEF on the composite outcome at 30 days. Results: Out of 1991 patients with acute symptomatic PE, 7.13% had a history of HF. Patients with HF were older and had more comorbidities. The HF group exhibited higher mortality (11.27% vs. 4.33%, $p < 0.001$) and a higher incidence of major bleeding (9.86% vs. 4.54%, $p = 0.005$). In the multivariate analysis, HF was an independent risk factor for the development of the composite outcome (HR 1.93; 95% CI 1.35–2.76). Reduced LVEF was independently associated with a higher risk of major bleeding (HR 3.44; 95% CI 1.34–8.81). Conclusion: In patients with acute pulmonary embolism, heart failure is independently associated with a higher risk of early complications. Additionally, heart failure with reduced LVEF is an independent risk factor for major bleeding.

Keywords: heart failure; venous thromboembolism; pulmonary embolism; mortality; bleeding; comorbidity; left ventricular ejection fraction (LVEF)

1. Introduction

Venous thromboembolism (VTE), which includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is a multifactorial disease often associated with other comorbidities. PE ranks as the third-most-common cardiovascular disease, following acute myocardial infarction (AMI) and stroke [1]. The annual incidence rate of VTE is 1–2 cases per 1000 individuals in the general population and increases exponentially with age, reaching 1 case per 100 individuals over the age of 80 years [1,2]. Incidence has begun to show a growing trend in recent years [3], likely due to the aging of the population and the higher prevalence of

comorbidities associated with VTE itself, such as obesity, heart failure (HF), and cancer, as well as immobility associated with surgery or hospitalization for medical illness [4].

Previous studies have reported that HF is an independent risk factor for the development of VTE [5,6], largely due to the prothrombotic state observed in these patients [7,8]. It is estimated that chronic HF may be present in the medical history of up to 10–20% of patients who develop a thrombotic event [9]. Furthermore, various studies have demonstrated that a thrombotic event during a hospitalization for acute HF is associated with increased morbidity, mortality, and risk of readmission [10–12].

However, there are few studies that analyze the implications of a history of HF in patients with acute PE in terms of both its presentation and its short- and long-term outcomes. Various prognostic tools have been developed to analyze the risk of recurrence, mortality, and bleeding in patients who develop a thrombotic event, and few include HF among their parameters [13–15]. The Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) [15] and its simplified version (PESIs) [16] do include HF as a risk factor for early mortality in patients with PE. However, other studies have been unable to establish HF as an independent prognostic factor in patients with PE [17]. Regarding the risk of bleeding, there is no clear consensus on the impact that a history of HF may have on patients with acute PE. While some authors argue that HF increases the risk of major bleeding in these patients [18,19], others have not found a clear association [20].

There is a growing recognition of prognostic differences among patients with HF based on the left ventricular ejection fraction (LVEF), suggesting that patients with HF and reduced LVEF should be considered as a subgroup with a poorer prognosis [21]. However, none of the scores currently used for prognosis in VTE reflect the prognostic difference between patients with HF who have reduced LVEF and those who have preserved LVEF, even though this consideration is assessed in other cardiovascular diseases with high prevalence and morbidity–mortality [22].

The objective of this study is to assess the risk of developing early complications (within the first 30 days) in patients with a history of HF who develop acute PE. The secondary objective is to evaluate the role of LVEF in the early prognosis of patients with HF who develop acute PE.

2. Method

2.1. Study Design

An observational and prospective study was conducted at two tertiary hospitals in the same region to assess differences among patients diagnosed with symptomatic acute PE based on the presence or absence of a history of HF. Baseline characteristics, presentation patterns, and outcomes (mortality, major bleeding, and recurrence) were compared between groups. The study included a sub-analysis that evaluated differences among patients with and without reduced LVEF.

2.2. Study Population

Consecutive patients aged 18 or older who were diagnosed with symptomatic acute PE between January 2012 and December 2022 and who had a follow-up period of at least 30 days were included. Patients with an incidental PE diagnosis or those with a follow-up of less than 30 days were excluded. The diagnosis of PE was confirmed through CT pulmonary angiography or lung scintigraphy. Patients were classified as having HF if they had a documented diagnosis of HF prior to the episode of PE. Patients with HF were further subclassified based on LVEF into those with preserved LVEF (LVEF \geq 50%) and those with reduced LVEF (LVEF < 49%).

2.3. Data Collection

Data regarding the baseline characteristics and risk factors for the development of VTE were collected. Additionally, information about clinical presentation, laboratory and imaging tests, and anticoagulant treatment was also gathered.

2.4. Outcomes

The primary objective of the study was to assess rates of development of a composite event that includes all-cause mortality, major bleeding, and recurrence during the first 30 days following the diagnosis of PE in patients with a history of HF. The secondary objective was to assess rates of development of the composite event in the subgroup of patients with HF and reduced LVEF. Major bleeding was defined according to ISTH guidelines as fatal bleeding and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, or pericardial bleeding; intramuscular bleeding with compartment syndrome; and/or bleeding causing a fall in hemoglobin levels ≥ 1.24 mmol/L (20 g/L) or bleeding leading to a transfusion of two or more units of whole blood or red blood cells [23]. PE recurrence was defined as a new intraluminal filling defect on chest CT or a new ventilation–perfusion mismatch on lung scan.

2.5. Statistical Analysis

Patient characteristics were presented as frequencies and percentages for qualitative variables. Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR), depending on the normality and homogeneity of the sample, as assessed using a Shapiro–Francia test and Levene’s test for variance homogeneity, respectively. The association between qualitative variables was evaluated using a chi-square test and Fisher’s exact test. For numerical variables, a *t*-test or Mann–Whitney U test was used, depending on the normality of the variable.

Unadjusted and adjusted Cox regression models were used. The models were adjusted for age, sex, chronic kidney disease (CKD), cancer, thrombocytopenia (platelets $< 50,000$), recent bleeding (in the last month), and anemia (hemoglobin < 13 g/dL in males and < 12 g/dL in females), which were considered the most important confounders. These models were employed to determine the effect of both overall HF and HF with reduced LVEF on risk of the composite event at 30 days (mortality, major bleeding, and recurrence), as well as the effects of these factors on the separate risks of mortality, major bleeding, and recurrence at 30 days. The Kaplan–Meier method was used for graphical representation. A *p*-value < 0.05 was considered significant for all statistical tests. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), was used for all calculations.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics and Presentation of PE Event

A total of 1991 patients with a diagnosis of symptomatic acute PE, 142 (7.13%) of whom had a history of HF, were included. Baseline characteristics and risk factors for VTE are summarized in Table 1. Patients with HF were significantly older (82.5 vs. 68 years) and had a higher rate of history of ischemic heart disease (20.42% vs. 4.67%), cerebrovascular disease (19.72% vs. 5.21%), peripheral artery disease (9.86% vs. 2.39%), diabetes (28.87% vs. 14.75%), hypertension (88.02% vs. 47.24%), and atrial fibrillation (18.28% vs. 2.02%). Regarding provoking factors for VTE, patients with HF more frequently had undergone immobilization before the event (39.44% vs. 28.18%), with no differences in the other factors.

Patients without a history of HF presented at the time of the event with a higher frequency of chest pain (39.97% vs. 26.76%) and tachycardia (32.02% vs. 23.94%) and a higher thrombotic burden defined by a higher frequency of PE in main arteries (35.05% vs. 23.94%) and concomitant DVT (26.66% vs. 18.31%). Patients in the HF group had more renal insufficiency (50.70% vs. 21.25%), elevated troponin levels (60.55% vs. 40.78%), and elevated natriuretic peptide levels (77.48% vs. 44.63%). Information regarding the presentation and treatment received is available in Table 2.

Table 1. Baseline characteristics and risk factors for VTE.

Variables	HF (n = 142)	Non-HF (n = 1849)	p-Value
Age (median)	82.5 (IQR 76–88)	68 (IQR 54–79)	<0.001
Sex (male)	62 (43.66%)	892 (48.40%)	0.276
Previous conditions			
Ischemic heart disease	29 (20.42%)	86 (4.67%)	<0.001
Cerebrovascular disease	28 (19.72%)	96 (5.21%)	<0.001
Peripheral artery disease	14 (9.86%)	44 (2.39%)	<0.001
Smoking	10 (7.09%)	243 (13.27%)	0.034
Diabetes	41 (28.87%)	272 (14.75%)	<0.001
Arterial hypertension	125 (88.02%)	872 (47.24%)	<0.001
Atrial fibrillation	25 (18.28%)	36 (2.02%)	<0.001
Dyslipidemia	80 (56.34%)	558 (30.31%)	<0.001
COPD	36 (25.35%)	203 (10.98%)	<0.001
Obstructive sleep apnea	12 (8.45%)	85 (4.60%)	0.04
Cirrhosis	1 (0.70%)	15 (0.81%)	1
Chronic kidney disease	50 (35.21%)	177 (9.57%)	<0.001
Bleeding in the last month	5 (3.52%)	71 (3.84%)	0.848
Risk factors for VTE			
Previous PE or DVT	11 (7.75%)	168 (9.09%)	0.591
Family history of VTE	3 (3.53%)	83 (6.65%)	0.361
Unprovoked VTE	59 (41.55%)	814 (44.02%)	0.567
Provoked VTE	83 (58.45%)	1035 (55.98%)	0.567
Cancer	30 (21.13%)	318 (17.20%)	0.235
Recent immobilization	56 (39.44%)	521 (28.18%)	0.004
Recent surgery	12 (8.45%)	210 (11.36%)	0.289
Long travel	0 (0%)	40 (2.18%)	0.11
Hormone therapy	8 (5.67%)	141 (7.10%)	0.521

HF: heart failure; IQR: interquartile range; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; VTE: venous thromboembolism; PE: pulmonary embolism; DVT: deep vein thrombosis.

Table 2. Clinical presentation and treatment received.

Variables	HF (n = 142)	Non-HF (n = 1849)	p-Value
Clinical presentation			
Heart rate > 100 bpm	34 (23.94%)	592 (32.02%)	0.046
SBP < 90 mmHg	12 (8.45%)	99 (5.35%)	0.121
Respiratory rate > 20 rpm	14 (41.18%)	131 (26.84%)	0.071
O ₂ saturation < 90%	23 (33.33%)	152 (22.22%)	0.037
Required hospital admission	116 (95.87%)	1443 (96.01%)	0.812
Concomitant DVT	26 (18.31%)	493 (26.66%)	0.029
Dyspnea	117 (82.39%)	1438 (80.21%)	0.723
Syncope	26 (18.32%)	249 (13.47%)	0.223
Chest pain	38 (26.76%)	739 (39.97%)	0.006
Hemoptysis	6 (4.23%)	52 (2.81%)	0.481
Image tests			
PE in main arteries	34 (23.94%)	648 (35.05%)	0.007
PSAP (median)	43 (IQR 25–55)	37 (IQR 29–49)	0.001
Right atrium dilatation	27 (19.01%)	138 (7.46%)	<0.001
Right ventricle hypokinesia	40 (32.79%)	489 (34.66%)	0.677
TAPSE < 17 mm	14 (21.21%)	150 (16.84%)	0.363
Preserved LVEF (≥50%)	91 (79.13%)	NA	NA
Reduced LVEF (<49%)	24 (20.87%)	NA	NA
Laboratory tests			
Hemoglobin < 12 g/dL in women	28 (35%)	276 (28.93%)	0.253
Hemoglobin < 13 g/dL in men	31 (50%)	233 (26.03%)	<0.001
Platelets < 100,000	8 (5.63%)	44 (2.38%)	0.028
D-Dimer (ng/mL) (median)	2889 (IQR 1176–5426)	2716.5 (IQR 1150–6355.5)	0.484
Renal insufficiency	72 (50.70%)	391 (21.25%)	<0.001
Elevated troponin	66 (60.55%)	551 (40.78%)	<0.001
Elevated NT-ProBNP	86 (77.48%)	528 (44.63%)	<0.001

Table 2. Cont.

Variables	HF (n = 142)	Non-HF (n = 1849)	p-Value
Acute treatment			
Inferior vena cava filter	6 (4.23%)	76 (4.11%)	0.947
LMWH	129 (90.85%)	1734 (93.78%)	0.169
UFH	14 (9.86%)	259 (14.01%)	0.166
Fibrinolytics	7 (4.93%)	130 (7.03%)	0.34
Vitamin K antagonists	2 (1.41%)	10 (0.54%)	0.209
DOAC	5 (3.52%)	217 (11.74%)	0.003

HF: heart failure, SBP: systolic blood pressure; DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; PSAP: pulmonary arterial systolic pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; LVEF: left ventricular ejection fraction; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, LMWH: low-molecular-weight heparin; UFH: unfractionated heparin; DOAC: direct oral anticoagulants; IQR: interquartile range.

3.2. Outcomes and Follow-Up

Clinical outcomes at 30 days are summarized in Table 3. A total of 96 patients died during the 30-day follow-up, with higher mortality in the HF group (11.27% vs. 4.33%, $p < 0.001$). Both total bleeding and major bleeding were more frequent in the HF group (19.01% vs. 8.06%, $p < 0.001$; and 9.86% vs. 4.54%, $p = 0.005$, respectively). No significant differences were observed in VTE recurrence between the groups (Figure 1).

Table 3. 30-day clinical outcomes.

Variables	HF (n = 142)	Non-HF (n = 1849)	p-Value
Hospital stay (median, days)	8 (IQR 6–13)	8 (IQR 5–11)	0.076
Overall mortality	16 (11.27%)	80 (4.33%)	<0.001
Bleeding	0 (0%)	7 (8.75%)	0.597
Pulmonary embolism	3 (18.75%)	25 (31.25%)	0.382
Other	13 (81.25%)	48 (60%)	0.024
VTE recurrence	1 (0.70%)	12 (0.65%)	1
Pulmonary embolism	1 (100%)	5 (41.67%)	0.462
Isolated DVT	0 (0%)	5 (41.67%)	1
Other	0 (0%)	2 (16.66%)	1
Major bleeding	14 (9.86%)	84 (4.54%)	0.005
Total bleeding	27 (19.01%)	149 (8.06%)	<0.001

HF: heart failure; VTE: venous thromboembolism; DVT: deep vein thrombosis; IQR: interquartile range.

In the multivariate analysis adjusted for age, sex, chronic kidney disease, cancer, thrombocytopenia, recent bleeding, and anemia, a higher frequency of the composite event was observed in the HF group (HR 1.93; 95% CI 1.35–2.76). In the bivariate analysis, the HF group showed higher rates of mortality (HR 2.70; 95% CI 1.58–4.63) and major bleeding (HR 2.22; 95% CI 1.26–3.92), but these differences were not present in the multivariate analysis. In the sub-analysis of patients with HF and reduced LVEF ($n = 24$, 20.87% of patients with HF), these patients presented a higher risk of major bleeding in the multivariate analysis (HR 3.44; 95% CI 1.34–8.81), but HF and reduced LVEF was not independently associated with mortality or VTE recurrence (Table 4).

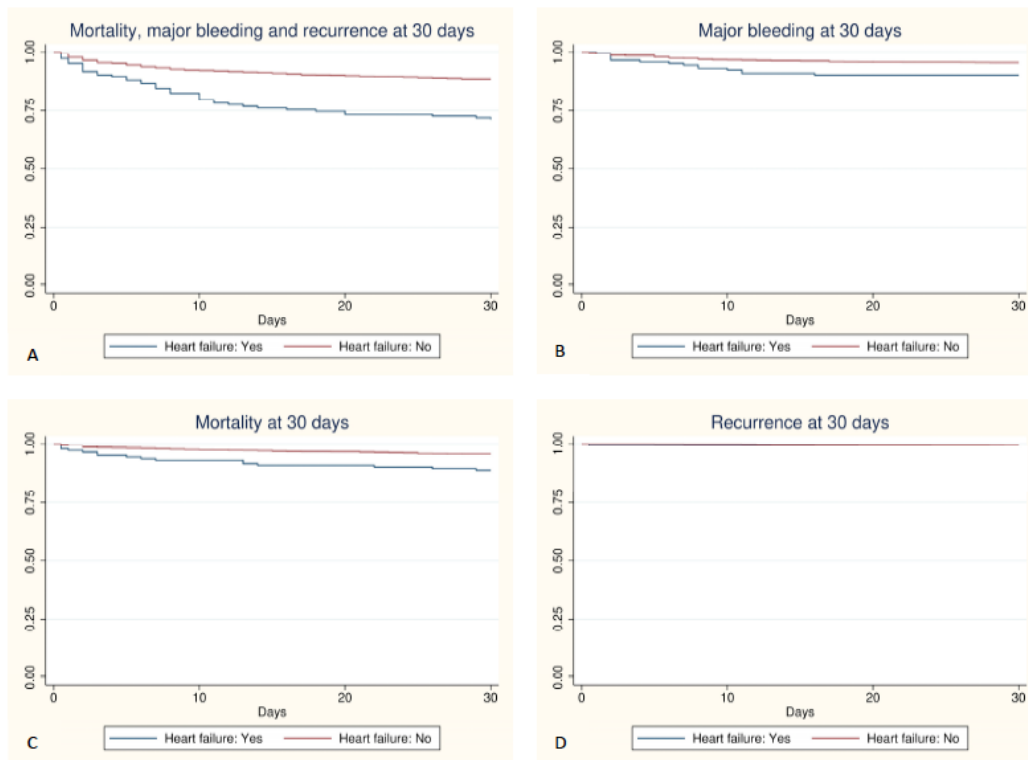


Figure 1. Graphic representation using the Kaplan-Meier method of the outcomes at 30 days; (A): composite event, $p < 0.001$; (B): major bleeding, $p = 0.004$; (C): mortality, $p = 0.001$; (D): recurrence, $p = 0.934$.

Table 4. Bivariate and multivariate analysis at 30-day follow-up for patients with heart failure and for the subgroup of patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF).

Variables	Unadjusted HR	Adjusted HR **
HF (all)		
Compound event *	2.75 (95% CI 1.96–3.84)	1.93 (95% CI 1.35–2.76)
Major bleeding	2.22 (95% CI 1.26–3.92)	1.59 (95% CI 0.87–2.91)
Death	2.70 (95% CI 1.58–4.63)	1.48 (95% CI 0.84–2.61)
Recurrence	1.08 (95% CI 0.14–8.37)	1.66 (95% CI 0.20–13.59)
HF with reduced LVEF		
Compound event *	3.06 (95% CI 1.51–6.19)	2.05 (95% CI 0.99–4.21)
Major bleeding	4.68 (95% CI 1.90–11.51)	3.44 (95% CI 1.34–8.81)
Death	1.91 (95% CI 0.47–7.78)	1.08 (95% CI 0.26–4.44)
Recurrence	NC	NC

* major bleeding, death or recurrence. ** adjusted for: age, sex, chronic kidney disease, cancer, thrombocytopenia, recent bleeding and anemia. HR: hazard ratio; HF: heart failure; LVEF: left ventricular ejection fraction; NC: not calculated.

4. Discussion

In the present study, patients with symptomatic acute pulmonary embolism and a history of heart failure had almost twice the risk of early complications in the first 30 days compared to those without a history of heart failure. This risk was independent of age, sex, or the presence of comorbidities such as renal disease, cancer, thrombocytopenia, recent bleeding, or anemia. Additionally, reduced LVEF was found to be an independent risk factor for the development of major bleeding events in the first 30 days after acute

pulmonary embolism. This finding highlights the need to acknowledge HF and reduced LVEF as potential complicating factors in the management of acute PE. Clinicians should closely monitor these patients and consider tailored early-management strategies and follow-up care protocols for better outcomes.

Previous studies have indicated that a history of HF is a risk factor for developing both in-hospital and long-term complications among patients with PE. Death is one of the most frequently described complications; however, the literature is not unanimous in considering heart failure as an independent risk factor [17,24]. In the bivariate analysis in our study, we observed higher mortality in the HF group (HR 2.70; 95% CI 1.58–4.63), but this difference was not present in the multivariate analysis, suggesting that other comorbidities may contribute to the observed mortality risk. It is described in the literature [9,18,19,24–26] that patients with chronic heart failure who present with acute PE are often older and more frequently have other comorbidities such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), anemia, or ischemic heart disease, which we also observed in our study. However, patients with HF have poorer pulmonary and cardiac reserve, resulting in lower tolerance to the acute PE episode and an inability to cope with its hemodynamic and ventilatory demands, potentially exacerbating outcomes in this population [18,19,24,26]. Additionally, in our study, we observed that patients with HF had a higher frequency of hypoxemia at the time of acute PE, a finding also described in the literature [18]. In an analysis of clinical predictors of fatal pulmonary embolism, Laporte et al. [17] observed a two-to-three times higher risk in patients with heart disease—including HF—although they could not confirm HF as an independent risk factor in their validation model. Another comparative study of patients with acute PE, conducted by Monreal et al. [24], found higher crude mortality in patients with COPD (12%) and HF (17%), although they did not perform a multivariate analysis. In contrast, Piazza et al. [19] did observe that HF was independently associated with higher mortality, both during hospitalization (OR 2.04; 95% CI 1.15–3.62) and at 30 days of follow-up (OR 1.57; 95% CI 1.01–2.43).

Regarding the risk of bleeding, there is no consensus regarding the role that HF might play in patients presenting with acute PE. While some studies describe a history of HF as a risk factor for major bleeding [18,19], others have not found such an association [20]. Additionally, several prediction models have been developed to assess the individual risk of major bleeding during the first three months of anticoagulant therapy initiation in patients with VTE [13,27–33]; in these models, chronic HF was assessed as a risk factor for bleeding, but none of the associated studies described heart failure as an independent risk factor. Ducrocq et al. [34] demonstrated that beyond associated comorbidities, HF itself is a risk factor for major bleeding. In previous research, a history of HF has been identified as a risk factor for bleeding in patients presenting with a myocardial infarction [35,36], and acute HF is a component of the CRUSADE score, which is used to predict bleeding in these patients [37]. In the bivariate analysis used in our study, we observed an association between heart failure and a higher risk of major bleeding (HR 2.22; 95% CI 1.26–3.92), an observation that did not persist in the multivariate analysis. However, we found that LVEF was an independent risk factor for major bleeding (HR 3.44; 95% CI 1.34–8.81). In this regard, the increased cardiac stress, reduced cardiac output and frailty described in patients with reduced LVEF could contribute to the observed increase in the risk of bleeding [38,39]. Regarding these findings, strategies to reduce the risk of bleeding in these patients should be considered, and reduced LVEF should possibly be considered as a distinct risk category. Individualized approaches to anticoagulant therapy may improve outcomes and reduce complications in this population. In these fragile patients, tailored anticoagulant treatment, including the choice of drugs with reduced bleeding risk and fewer pharmacological interactions, should be considered; this step can ensure that these patients are offered the safest and most suitable options for their situation [40].

In exploring prognostic differences among patients with HF, increasing attention has been given to LVEF as a distinguishing factor, and several studies suggest considering patients with reduced LVEF as a subgroup with a worse prognosis [21,41]. In the context of

PE, some authors claim that reduced LVEF has independent predictive value for in-hospital mortality, which is not the case for patients with preserved LVEF [9,25,42]. Additionally, reduced myocardial contractility and the use of beta-blockers in patients with reduced LVEF can worsen their inotropic and chronotropic responses to PE. There is also a significantly reduced capacity to compensate for hypoxemia during PE, which may thus have an even more detrimental effect on patients with reduced LVEF, causing myocardial ischemia. However, Ovradovic et al. [9] did not observe a significant association between any heart-failure phenotype and 30-day mortality. Similarly, in our study, we did not observe differences in mortality based on LVEF. Regarding bleeding risk in patients with acute PE and reduced LVEF, we are not aware of any studies in the literature that analyze this association. The results of our research support the importance of differentiating between patients with a history of heart failure with reduced LVEF and similar patients with preserved LVEF, as bleeding risk at 30 days is higher in the former case.

Among the limitations of the study, the observational design means that treatment decisions were made by physicians for each patient. Furthermore, conducting this study at two tertiary-level hospitals may limit the representativeness of our study population, as it may not fully capture the diversity of patients seen in other healthcare settings. Additionally, the limited number of patients in the subgroup of patients with reduced LVEF could affect the ability of the study to obtain significant differences in the incidence of some of the events. Among the strengths of this study, this is the first study that provides a comprehensive assessment of the risk of early complications in patients with a history of HF following symptomatic acute PE. The combined perspective on these risks provides a more complete understanding of the clinical implications in this specific population and underscores the necessity of recognizing HF and reduced LVEF as potential complicating factors in the management of acute PE; these findings suggest that clinicians should adopt tailored early-management strategies and follow-up-care protocols for improved outcomes [43,44]. The results significantly reinforce the prognostic importance of HF in relation to early complications after symptomatic acute PE and contribute to the clinical understanding of the evolution of patients with this combination of medical conditions. Furthermore, this study reveals that reduced LVEF is an independent risk factor for bleeding events in this context. This discovery provides a new perspective on the relationship between cardiac function and bleeding events, filling a gap in the existing literature. Future investigations should focus on elucidating the mechanisms underlying the observed differences in outcomes, refining risk-stratification strategies, and identifying optimal treatment approaches for this vulnerable patient population.

5. Conclusions

In conclusion, our study provides compelling evidence that heart failure is independently linked to an elevated risk of early complications following symptomatic acute pulmonary embolism. Furthermore, the identification of reduced LVEF as an independent risk factor for major bleeding emphasizes the need for particular considerations in managing this specific subgroup of patients.

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

Funding: This research received no external funding.

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 23/2022, 19 December 2022). 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 presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: Pedrajas has received speaker's honoraria from the following pharmaceutical companies: Leo Pharma, ROVI and Bayer. Galeano-Valle has received speaker's honoraria from the following pharmaceutical companies: ROVI, Techdow, Pfizer, Bristol-Myers, and Daichii-Sankyo. Sendín Martín has received speaker's honoraria from Leo Pharma. Demelo-Rodríguez has received speaker's honoraria from the following pharmaceutical companies: ROVI, Bayer, Techdow, Menarini, Leo Pharma, Pfizer, Bristol-Myers, Sanofi, and Daichii-Sankyo. In addition, he has engaged in advisory consultancy work for Techdow, Leo Pharma, and Pfizer. The rest of the authors have no conflicts of interest to disclose.

References

1. Di Nisio, M.; van Es, N.; Büller, H.R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* **2016**, *388*, 3060–3073. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Khan, F.; Tritschler, T.; Kahn, S.R.; Rodger, M.A. Venous thromboembolism. *Lancet* **2021**, *398*, 64–77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Heit, J.A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.* **2015**, *12*, 464–474. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Raskob, G.E.; Angchaisuksiri, P.; Blanco, A.N.; Buller, H.; Gallus, A.; Hunt, B.J.; Hylek, E.M.; Kakkar, A.; Konstantinides, S.V.; McCumber, M.; et al. Thrombosis: A Major Contributor to Global Disease Burden. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2014**, *34*, 2363–2371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Di Minno, G.; Mannucci, P.M.; Tufano, A.; Palareti, G.; Moia, M.; Baccaglioni, U.; Rudelli, G.; Giudici, G.A. First Ambulatory Screening on Thromboembolism (fast) Study Group. The first ambulatory screening on thromboembolism: A multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* **2005**, *3*, 1459–1466. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Tang, L.; Wu, Y.Y.; Lip, G.Y.H.; Yin, P.; Hu, Y. Heart failure and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* **2016**, *3*, e30–e44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Zannad, F.; Stough, W.G.; Regnault, V.; Gheorghide, M.; Deliarogis, E.; Gibson, C.M.; Agewall, S.; Berkowitz, S.D.; Burton, P.; Calvo, G.; et al. Is thrombosis a contributor to heart failure pathophysiology? Possible mechanisms, therapeutic opportunities, and clinical investigation challenges. *Int. J. Cardiol.* **2013**, *167*, 1772–1782. [[CrossRef](#)]
8. Kim, J.H.; Shah, P.; Tantry, U.S.; Gurbel, P.A. Coagulation Abnormalities in Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Curr. Heart Fail. Rep.* **2016**, *13*, 319–328. [[CrossRef](#)]
9. Obradovic, S.; Dzudovic, B.; Subotic, B.; Matijasevic, J.; Mladenovic, Z.; Bokan, A.; Trobok, J.; Pekovic, S.; Salinger-Martinovic, S.; Jovanovic, L.; et al. Predictive value of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction for outcome in pulmonary embolism. *ESC Heart Fail.* **2020**, *7*, 4061–4070. [[CrossRef](#)]
10. Ng, T.M.H.; Tsai, F.; Khatri, N.; Barakat, M.N.; Elkayam, U. Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Heart Failure: Incidence, Prognosis, and Prevention. *Circ. Heart Fail.* **2010**, *3*, 165–173. [[CrossRef](#)]
11. Smilowitz, N.R.; Zhao, Q.; Wang, L.; Shrestha, S.; Baser, O.; Berger, J.S. Risk of Venous Thromboembolism after New Onset Heart Failure. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 17415. [[CrossRef](#)]
12. Darze, E.S.; Latado, A.L.; Guimarães, A.G.; Guedes, R.A.V.; Santos, A.B.; de Moura, S.S.; Passos, L.C.S. Acute Pulmonary Embolism Is an Independent Predictor of Adverse Events in Severe Decompensated Heart Failure Patients. *Chest* **2007**, *131*, 1838–1843. [[CrossRef](#)]
13. Pisters, R.; Lane, D.A.; Nieuwlaar, R.; de Vos, C.B.; Crijns, H.J.G.M.; Lip, G.Y.H. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest* **2010**, *138*, 1093–1100. [[CrossRef](#)]
14. Franco Moreno, A.I.; García Navarro, M.J.; Ortiz Sánchez, J.; Martín Díaz, R.M.; Madroñal Cerezo, E.; De Ancos Aracil, C.L.; Cabello Clotet, N.; Perales Fraile, I.; Gimeno García, S.; Montero Hernández, C.; et al. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur. J. Intern. Med.* **2016**, *29*, 59–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Aujesky, D.; Obrosky, D.S.; Stone, R.A.; Auble, T.E.; Perrier, A.; Cornuz, J.; Roy, P.M.; Fine, M.J. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2005**, *172*, 1041–1046. [[CrossRef](#)]
16. Jiménez, D.; Aujesky, D.; Moores, L.; Gómez, V.; Lobo, J.L.; Uresandi, F.; Otero, R.; Monreal, M.; Muriel, A.; RIETE investigators; et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch. Intern. Med.* **2010**, *170*, 1383. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Laporte, S.; Mismetti, P.; Décousus, H.; Uresandi, F.; Otero, R.; Lobo, J.L.; Monreal, M.; RIETE Investigators. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism: Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* **2008**, *117*, 1711–1716. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Quintero-Martínez, J.A.; Dangl, M.; Uribe, J.; Vasquez, M.A.; Vergara-Sánchez, C.; Albosta, M.; Maning, J.; Colombo, R. Impact of Chronic Heart Failure on Acute Pulmonary Embolism in-Hospital Outcomes (From a Contemporary Study). *Am. J. Cardiol.* **2023**, *195*, 17–22. [[CrossRef](#)]

19. Piazza, G.; Goldhaber, S.Z.; Lessard, D.M.; Goldberg, R.J.; Emery, C.; Spencer, F.A. Venous Thromboembolism in Heart Failure: Preventable Deaths During and After Hospitalization. *Am. J. Med.* **2011**, *124*, 252–259. [[CrossRef](#)]
20. Mebazaa, A.; Spiro, T.E.; Büller, H.R.; Haskell, L.; Hu, D.; Hull, R.; Merli, G.; Schellong, S.W.; Spyropoulos, A.C.; Tapson, V.F.; et al. Predicting the Risk of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized With Heart Failure. *Circulation* **2014**, *130*, 410–418. [[CrossRef](#)]
21. Jones, N.R.; Roalfe, A.K.; Adoki, I.; Hobbs, F.D.R.; Taylor, C.J. Survival of patients with chronic heart failure in the community: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* **2019**, *21*, 1306–1325. [[CrossRef](#)]
22. Roffi, M.; Patrono, C.; Collet, J.P.; Mueller, C.; Valgimigli, M.; Andreotti, F.; Bax, J.J.; Borger, M.A.; Brotons, C.; Chew, D.P.; et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 267–315. [[PubMed](#)]
23. Franco, L.; Becattini, C.; Beyer-Westendorf, J.; Vanni, S.; Nitti, C.; Re, R.; Manina, G.; Pomero, F.; Cappelli, R.; Conti, A.; et al. Definition of major bleeding: Prognostic classification. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2852–2860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Monreal, M.; Muñoz-Torrero, J.F.S.; Naraine, V.S.; Jiménez, D.; Soler, S.; Rabuñal, R.; Gallego, P.; RIETE Investigators. Pulmonary Embolism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Congestive Heart Failure. *Am. J. Med.* **2006**, *119*, 851–858. [[CrossRef](#)]
25. Bechlioulis, A.; Lakkas, L.; Rammos, A.; Katsouras, C.; Michalis, L.; Naka, K. Venous Thromboembolism in Patients with Heart Failure. *Curr. Pharm. Des.* **2022**, *28*, 512–520. [[CrossRef](#)]
26. Piazza, G.; Goldhaber, S.Z. Pulmonary Embolism in Heart Failure. *Circulation* **2008**, *118*, 1598–1601. [[CrossRef](#)]
27. Fang, M.C.; Go, A.S.; Chang, Y.; Borowsky, L.H.; Pomernacki, N.K.; Udaltsova, N.; Udaltsova, N.; Singer, D.E. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, *58*, 395–401. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Ruiz-Giménez, N.; Suárez, C.; González, R.; Nieto, J.A.; Todolí, J.A.; Samperiz, Á.L.; Monreal, M.; Riete Investigators. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Nishimoto, Y.; Yamashita, Y.; Morimoto, T.; Saga, S.; Amano, H.; Takase, T.; Hiramori, S.; Kim, K.; Oi, M.; Akao, M.; et al. Validation of the VTE-BLEED score's long-term performance for major bleeding in patients with venous thromboembolisms: From the COMMAND VTE registry. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 624–632. [[CrossRef](#)]
30. Klok, F.A.; Hösel, V.; Clemens, A.; Yollo, W.D.; Tilke, C.; Schulman, S.; Lankeit, M.; Konstantinides, S.V. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur. Respir. J.* **2016**, *48*, 1369–1376. [[CrossRef](#)]
31. Klok, F.A.; Presles, E.; Tromeur, C.; Barco, S.; Konstantinides, S.V.; Sanchez, O.; Pernod, G.; Raj, L.; Robin, P.; Le Roux, P.Y.; et al. Evaluation of the predictive value of the bleeding prediction score VTE-BLEED for recurrent venous thromboembolism. *Res. Pr. Pract. Thromb. Haemost.* **2019**, *3*, 364–371. [[CrossRef](#)]
32. Kuijler, P.M.; Hutten, B.A.; Prins, M.H.; Büller, H.R. Prediction of the Risk of Bleeding During Anticoagulant Treatment for Venous Thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* **1999**, *159*, 457. [[CrossRef](#)]
33. Beyth, R.J.; Quinn, L.M.; Landefeld, C.S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am. J. Med.* **1998**, *105*, 91–99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Ducrocq, G.; Wallace, J.S.; Baron, G.; Ravaud, P.; Alberts, M.J.; Wilson, P.W.F.; Ohman, E.M.; Brennan, D.M.; D'Agostino, R.B.; Bhatt, D.L. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur. Heart J.* **2010**, *31*, 1257–1265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Abramov, D.; Kobo, O.; Mohamed, M.; Roguin, A.; Osman, M.; Patel, B.; Parwani, P.; Alraies, C.; Sauer, A.J.; Van Spall, H.G.C.; et al. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with preexisting heart failure: An analysis of 2 million patients from the national inpatient sample. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* **2022**, *20*, 233–240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Desai, N.R.; Kennedy, K.F.; Cohen, D.J.; Connolly, T.; Diercks, D.B.; Moscucci, M.; Ramee, S.; Spertus, J.; Wang, T.Y.; McNamara, R.L. Contemporary risk model for in-hospital major bleeding for patients with acute myocardial infarction: The acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry®—Get With The Guidelines (GWTG)®. *Am. Heart J.* **2017**, *194*, 16–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Subherwal, S.; Bach, R.G.; Chen, A.Y.; Gage, B.F.; Rao, S.V.; Newby, L.K.; Wang, T.Y.; Gibler, W.B.; Ohman, E.M.; Roe, M.T.; et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation* **2009**, *119*, 1873–1882. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Tromp, J.; Westenbrink, B.D.; Ouwerkerk, W.; Van Veldhuisen, D.J.; Samani, N.J.; Ponikowski, P.; Metra, M.; Anker, S.D.; Cleland, J.G.; Dickstein, K.; et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *72*, 1081–1090. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Sato, Y.; Yoshihisa, A.; Takeishi, R.; Ohara, H.; Sugawara, Y.; Ichijo, Y.; Hotsuki, Y.; Watanabe, K.; Abe, S.; Misaka, T.; et al. Simplified Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) Definition Predicts Bleeding Events in Patients With Heart Failure. *Circ. J.* **2021**, *86*, 147–155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Lafaie, L.; Célarié, T.; Monreal, M.; Mismetti, P.; Delavenne, X.; Bertoletti, L. The impact of advanced age on anticoagulant therapy for acute venous thromboembolism. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2022**, *18*, 27–37. [[CrossRef](#)]

41. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3599–3726. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Lozano-Cruz, P.; Vivas, D.; Rojas, A.; Font, R.; Román-García, F.; Muñoz, B. Valor pronóstico del antecedente de insuficiencia cardíaca en pacientes ingresados con tromboembolia pulmonar. *Med. Clin.* **2016**, *147*, 340–344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Moldovan, F. Bone Cement Implantation Syndrome: A Rare Disaster Following Cemented Hip Arthroplasties—Clinical Considerations Supported by Case Studies. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 1381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Arcopinto, M.; Schiavo, A.; Salzano, A.; Bossone, E.; D’Assante, R.; Marsico, F.; Demelo-Rodriguez, P.; Baliga, R.R.; Cittadini, A.; Marra, A.M. Metabolic Syndrome in Heart Failure: Friend or Foe? *Heart Fail Clin.* **2019**, *15*, 349–358. [[CrossRef](#)]

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.

10.2 Comunicaciones a congresos

10.2.1 Comunicación 1

“Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con insuficiencia cardíaca: características basales, forma de presentación y evolución en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo”

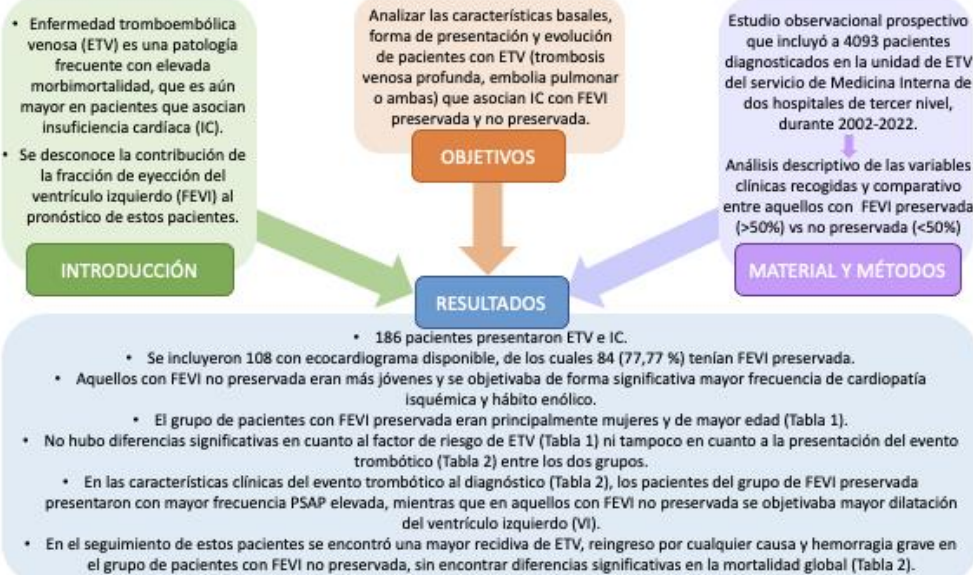
Mariam Farid-Zahran Osuna, Pablo Demelo Rodríguez, Alicia Guzmán Carreras, Sahar Okab, Rubén Alonso Beato, Francisco Galeano Valle, Manuel Méndez Bailón

44 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. 2023.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA: CARACTERÍSTICAS BASALES, FORMA DE PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN EN FUNCIÓN DE LA FRACCIÓN DE YECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.

Mariam Farid-Zahran Osuna¹, Pablo Demelo Rodríguez², Alicia Guzmán Carreras¹, Sahar Okab¹, Rubén Alonso Beato², Francisco Galeano Valle², Manuel Méndez Bailón¹

1. Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España
2. Medicina Interna. Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España



- RESULTADOS**
- 186 pacientes presentaron ETV e IC.
 - Se incluyeron 108 con ecocardiograma disponible, de los cuales 84 (77,77 %) tenían FEVI preservada.
 - Aquellos con FEVI no preservada eran más jóvenes y se objetivaba de forma significativa mayor frecuencia de cardiopatía isquémica y hábito enólico.
 - El grupo de pacientes con FEVI preservada eran principalmente mujeres y de mayor edad (Tabla 1).
 - No hubo diferencias significativas en cuanto al factor de riesgo de ETV (Tabla 1) ni tampoco en cuanto a la presentación del evento trombotico (Tabla 2) entre los dos grupos.
 - En las características clínicas del evento trombotico al diagnóstico (Tabla 2), los pacientes del grupo de FEVI preservada presentaron con mayor frecuencia PSAP elevada, mientras que en aquellos con FEVI no preservada se objetivaba mayor dilatación del ventrículo izquierdo (VI).
 - En el seguimiento de estos pacientes se encontró una mayor recidiva de ETV, reingreso por cualquier causa y hemorragia grave en el grupo de pacientes con FEVI no preservada, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad global (Tabla 2).

Variables (%)	FEVI preservada (n= 84)	FEVI no preservada (n=24)	p valor
Características basales			
Edad (años)	81	72	0,012
Sexo (mujer)	69	20,80	<0,001
Hipertensión arterial	88	87,5	0,775
Diabetes Mellitus	20,50	9	0,151
Dislipemia	51,80	62,50	0,128
Fumador	6,10	12,5	0,407
Enolismo	1,2	12,5	0,007
Arteriopatía periférica	10,80	16,70	0,247
Cardiopatía isquémica	13,30	19,1	0,013
Accidente cerebrovascular	15,70	29,20	0,231
Fibrilación auricular	26	13	0,41
Hemorragia reciente	2,40	0	0,837
Enfermedad renal crónica	79,10	100	0,083
Factores de riesgo del episodio			
Cáncer	20	10	0,539
Cirugía reciente	6,70	10	0,818
Inmovilización	35	20	0,141
Viaje reciente	0	0	0
Tratamiento hormonal	25	50	0,830
Embarazo	0	0	0
ETV previa	8,3	10	0,446

Tabla 1. Características basales y factores de riesgo del episodio.

Variables (%)	FEVI preservada (n= 84)	FEVI no preservada (n=24)	p valor
Presentación del episodio			
Necesidad de ingreso	86,30	82,50	0,905
Embolia pulmonar (EP)	68,3	65	0,412
EP a. centrales y principales	45,45	25	0,575
TVP aislada	68,3	65	0,412
FC >100 lpm	26,5	16,7	0,215
TAS <90mmHg	13,1	8,3	0,560
Dímero D (ng/mL)	3827	2948	0,311
NTProBNP (pg/mL)	4785	3949	0,433
Hemoglobina (g/dL)	12,5	13	0,608
Creatinina elevada al diagnóstico	46,70	40	0,335
Troponina elevada	34,60	80	0,065
Signos y síntomas al diagnóstico			
Síncope	10	10	0,623
Dolor torácico	21,70	15	0,162
Disnea	55	50	0,944
Edemas al diagnóstico	41,5	31,8	0,291
Características ecocardiográficas			
PSAP elevada	65,70	41,70	0,040
Ventrículo derecho dilatado	34,20	41,70	0,425
Hipertrofia VI	40	35,30	0,296
Dilatación VI	3,3	35,29	<0,001
Evolución del episodio			
Recurrencia de ETV	1,70	21,05	0,02
Reingreso por cualquier causa	11,8	38,9	<0,001
Hemorragia total	20	21,10	0,954
Hemorragia grave	41,7	100	0,04
Mortalidad global	15	0	0,07

Tabla 2. Presentación, signos, síntomas, características ecocardiográficas y evolución del episodio.

CONCLUSIÓN:

En pacientes con IC y ETV, la disfunción del ventrículo izquierdo parece estar relacionada con un mayor riesgo de recurrencia y de sangrado mayor, a pesar de que los pacientes que la presentan son más jóvenes y tienen una forma de presentación similar. Se necesitan más estudios que evalúen el papel de la disfunción ventricular izquierda en este tipo de población.

10.2.2 Comunicación 2

“Análisis de hemorragias en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa e insuficiencia cardíaca: un estudio comparativo”

Mariam Farid-Zahran Osuna, Pablo Demelo Rodríguez, Sahar Okab, Alicia Guzmán Carreras, Rubén Alonso Beato, Francisco Galeano Valle, Manuel Méndez Bailón.

44 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. 2023.

ANÁLISIS DE HEMORRAGIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA E INSUFICIENCIA CARDÍACA: UN ESTUDIO COMPARATIVO

Mariam Farid-Zahrán Osuna¹, Pablo Demelo Rodríguez², Sahar Okab¹, Alicia Guzman Carreras¹, Ruben Alonso Beato², Francisco Galeano Valle², Manuel Mendez Bailón¹.

- Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España
- Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

Objetivos

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una patología frecuente con elevada morbimortalidad, que es aún mayor en pacientes que asocian insuficiencia cardíaca (IC). Parece que en este grupo de pacientes existe un mayor riesgo de eventos hemorrágicos. El objetivo del presente estudio es comparar las características basales, forma de presentación y evolución de pacientes con ETV (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o ambas) que asocian IC en función de la aparición de eventos hemorrágicos.

Material y Métodos

Estudio prospectivo observacional que incluyó a 4093 pacientes diagnosticados en la unidad de ETV del servicio de Medicina Interna de dos hospitales de tercer nivel, durante el periodo 2002-2022. Realizamos un análisis descriptivo con las variables clínicas recogidas. Con los resultados obtenidos, se llevó a cabo un análisis comparativo para detectar diferencias significativas entre pacientes en función de la presencia de un evento hemorrágico.

Resultados

Un total de 186 pacientes presentaron ETV e IC, de los cuales 29 (15,59%) presentaron un evento hemorrágico durante su seguimiento, con un 44,8% de eventos hemorrágicos mayores. Los pacientes que sangraron eran mayores y presentaban con mayor frecuencia diabetes, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal crónica como antecedentes (tabla 1). No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de factores de riesgo de ETV (tabla 1). Los pacientes que sangraron presentaron mayores niveles de dímero D, creatinina y hemoglobina (tabla 2). En cuanto a los signos y síntomas al diagnóstico, el síncope fue más frecuente entre los pacientes del grupo hemorrágico, con mayor frecuencia de valvulopatía obstructiva y de días de síntomas hasta el diagnóstico en este grupo de pacientes (tabla 2). En el seguimiento de estos pacientes, se encontró un mayor reingreso por cualquier causa en los pacientes del grupo hemorrágico, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad global ni en la recidiva (tabla 2).

Variabes (%)	Hemorragia (n=29)	No hemorragia (n=157)	p valor
Características basales			
Edad (años)	61	78	0,013
Sexo (varón)	55,2	59,4	0,681
Hipertensión arterial	95,9	84,3	0,103
Diabetes Mellitus	39,3	18,1	0,041
Dislipemia	62,9	42,2	0,111
Fumador	4,3	11,3	0,286
Enoísmo	3,4	2,8	0,864
Arteriopatía periférica	8,7	10,8	0,761
Cardiopatía isquémica	17,4	15,7	0,643
Enfermedad cerebrovascular	39,3	13,3	0,013
Fibrilación auricular	18,2	21,1	0,766
Hemorragia reciente	3,4	2,8	0,864
Enfermedad renal crónica	34,48	24,8	0,026
Factores de riesgo del episodio			
Cáncer	10,3	21,7	0,146
Cirugía reciente	10,3	6,5	0,447
Inmovilización	41,4	35,8	0,587
ETV previa	17,2	10,4	0,333
Tratamiento hormonal	33,3	31,5	0,705

Tabla 1. Características basales y factores de riesgo del episodio

Variabes (%)	Hemorragia (n=29)	No hemorragia (n=157)	p valor
Forma de presentación y evolución del episodio			
Necesidad de ingreso	93,1	81,5	0,139
Embolia pulmonar (EP)	72,41	79,41	0,303
EP a controlada y progresiva	29,67	26,47	0,177
TAP positiva	25,5	38,7	0,286
IC a 28 días	25,3	23,8	0,678
TAC + D-Dímero	80,3	77,2	0,674
Dímero D (ng/mL)	2700	2071	0,002
NTProBNP (pg/mL)	9635	4545	0,087
Hemoglobina (g/L)	12,48	12,45	0,029
Valor de creatinina	1,27	1,27	0,002
Trombosis venosa	8,3	44,5	0,197
Signos y síntomas al diagnóstico			
Síncope	37,9	5,7	0,044
Dolor torácico	25,5	27,5	0,814
Danes	68,3	22,9	0,159
Edemas al diagnóstico	25,3	34,2	0,190
Días de síntomas	30	5,7	0,003
Danes al diagnóstico y casos de reingreso por causas			
FEVI al diagnóstico	50	50	0,205
Valvulopatía obstructiva	40,3	31,3	0,042
PSAP elevada	38,7	37,5	0,108
VO dilatado	40	47	1
InfV	50	33,3	0,258
Dilatación VI	5,5	7,69	0,301
Reingreso			
Reingreso de ETV	1,5	2,3	0,292
Reingreso por cualquier causa	44,5	8,7	<0,001
Mortalidad global	35,1	13,9	0,080

Tabla 2. Forma de presentación, características basales, evolución y evolución

Conclusiones

En pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad tromboembólica venosa, el riesgo hemorrágico es mayor en pacientes de edad avanzada y pluripatológicos, con una mayor frecuencia de reingresos por cualquier causa. Las cifras de dímero D y el debut en forma de síncope también fueron más frecuentes en estos pacientes.

10.2.3 Comunicación 3

“Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con insuficiencia cardíaca y edad avanzada”

M. Farid-Zahran, F. Galeano-Valle, M. Méndez-Bailón, P. Demelo Rodríguez

43 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. 2022.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA Y EDAD AVANZADA

M. Farid-Zahran (1), F. Galeano-Valle (2), M. Méndez-Bailón (1), P. Demelo Rodríguez (2)
(1) Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos (Madrid)
(2) Unidad ETV, Medicina Interna. Hospital Gregorio Marañón (Madrid)

OBJETIVO

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una patología frecuente con elevada morbimortalidad, que es aún mayor en pacientes que asocian insuficiencia cardíaca (IC). Debido al envejecimiento poblacional, tanto la incidencia como el número de ingresos hospitalarios en estos pacientes se ha visto incrementada. El objetivo del presente estudio es analizar las características basales, forma de presentación y evolución de pacientes con ETV, con el antecedente de IC y edad avanzada.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional que incluyó a todos los pacientes diagnosticados en la unidad de ETV del servicio de Medicina Interna del Hospital Gregorio Marañón durante el periodo 2001-2021. Realizamos un análisis descriptivo con las variables recogidas. Con los resultados obtenidos, se llevó a cabo un análisis comparativo para detectar diferencias significativas entre pacientes en función de si tenían más o menos de 80 años.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 201 pacientes con ETV e IC, de los cuales 111 (55,22%) tenían más de 80 años. Los pacientes mayores de 80 años presentaban con más frecuencia hipertensión arterial (HTA) y enfermedad renal crónica (ERC) entre sus antecedentes con respecto a los pacientes menores de 80 años, sin presentar diferencias estadísticamente significativas en el resto de las patologías comórbidas (Tabla 1). En el grupo de edad de más de 80 años eran con mayor frecuencia mujeres y no fumadores (64% versus 41,1% y 2,7% versus 14,4%, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tipo de evento trombótico ni en los factores de riesgo analizados, si bien existe una tendencia a la presencia de ETV previa e inmovilización en el grupo de pacientes mayores de 80 años, y mayor frecuencia del antecedente de cirugía reciente en el grupo de pacientes menores de 80 años (Tabla 2).

En el momento del diagnóstico, presentaron de forma significativa con más frecuencia elevación de troponina los pacientes del grupo de más de 80 años con respecto al grupo de menos de 80 años (71,7% versus 43,2%, respectivamente), sin presentar diferencias significativas en el resto de las variables analizadas (Tabla 3). En el seguimiento de estos pacientes no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad, recidiva ni hemorragia (Tabla 4).

Variables (%)	Edad >80 años (n= 111)	Edad <80 años (n=90)	p valor
Sexo (mujer)	64	41,1	0,002
Hipertensión arterial	80,2	63,3	0,0122
Diabetes Mellitus	20,7	26,7	0,4106
Dislipemia	39,6	41,1	0,9467
Fumador	2,7	14,4	0,0052
Enfermedad renal crónica	45	28,9	0,0276
Arteriopatía periférica	9	7,8	0,9545
Cardiopatía isquémica	13,5	23,3	0,1051
Accidente cerebrovascular	16,2	14,4	0,8812
Fibrilación auricular	19,8	13,3	0,3027
Hemorragia reciente	2,2	2,2	0,567

Tabla 1. Características basales de los pacientes con ETV e IC.

Variables (%)	Edad >80 años (n=111)	Edad <80 años (n=90)	p valor
Cáncer	24,3	20	0,5747
Cirugía reciente	9	15,6	0,2284
Inmovilización	45,9	34,4	0,1679
ETV previa	12,6	6,7	0,2446
Tratamiento hormonal	6,3	4,4	0,7908
Historia familiar ETV	0	2,2	0,3877
Varices	16,2	23,3	0,276

Tabla 2. Factores de riesgo del evento trombótico.

Variables (%)	Edad >80 años (n=111)	Edad <80 años (n=90)	p valor
Necesidad de ingreso	76,6	65,5	0,1172
Diagnóstico hospitalario	11,7	20	0,3357
Evento trombótico			
Embolia pulmonar aislada	55,9	53,3	0,8299
TVP aislada	29,7	32,2	0,8205
TVP/EP	9,9	6,7	0,5708
Asintomático	2,7	5,6	0,5054
FC >100 lpm	26,1	20	0,3938
TAS <90 mmHg	5,4	10	0,3357
NTProBNP elevado	83,3	69,4	0,0305
Troponina elevada	71,7	43,2	0,0001
Anemia	36	36,7	0,9561
Creatinina elevada al diagnóstico	10,8	11,1	0,8734
Trombopenia <100.000	3,6	7,8	0,3261

Tabla 3. Presentación del episodio de ETV.

Variables (%)	Edad <80 años (n=111)	Edad <80 años (n=90)	p valor
Recidiva de ETV	5,4	3,3	0,7163
Hemorragia total	29,7	20	0,1576
Hemorragia grave	15,3	6,7	0,0905
Mortalidad global	22,5	12,2	0,0875

Tabla 4. Evolución del episodio de ETV.

CONCLUSIONES

Los pacientes con ETV y el antecedente de IC con edad avanzada son pacientes con mayor pluripatología y con mayor frecuencia mujeres. A diferencia de lo esperado, este grupo de pacientes no presentan mayor ingreso hospitalario, ni tampoco mayor mortalidad, recidiva o hemorragia en su seguimiento. Existe una tendencia a presentar mayor inmovilidad e historia de ETV previa en los pacientes de edad avanzada, a diferencia de los pacientes menores de 80 años, donde parece que existe una tendencia a presentar con mayor frecuencia una cirugía reciente entre sus antecedentes. La elevación de troponinas en el momento del diagnóstico fue significativamente mayor en el grupo de pacientes de más de 80 años.

10.2.4 Comunicación 4

“Venous thromboembolism in women with congestive heart failure”

M. Farid-Zahran Osuna, P. Demelo-Rodríguez, F. Galeano-Valle, J. del Toro Cervera, J.M. Pedrajas, M. Méndez Bailón

9th International Symposium on Women’s Health Issues in Thrombosis and Hemostasis. Virtual Conference. 2021.

VENOUS THROMBOEMBOLISM IN WOMEN WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

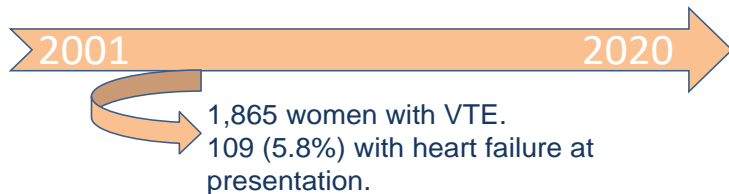
Authors: M. Farid-Zahran Osuna¹, P Demelo-Rodríguez², F. Galeano-Valle², J. Del Toro Cervera², J.M. Pedrajas¹, M. Méndez-Bailón¹.
 (1) Internal Medicine Department. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid (Spain).
 (2) Venous Thromboembolism Unit, Internal Medicine Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain).

BACKGROUND

Venous thromboembolism (VTE), that includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), entails a high morbidity and mortality, which is higher in patients with congestive heart failure (CHF). Besides, CHF is known to be an independent risk factor for VTE, especially among women. The aim of this study was to compare the incidence, characteristics and outcomes between CHF and non-CHF female patients.

METHOD

Prospective observational study that included consecutive women diagnosed with VTE in two tertiary hospitals in Madrid, from 2001 to 2020. We compared the differences between patients with and without CHF



RESULTS

Variables (%)	HF (n= 109)	No HF (n=1756)	p value
Age (years)	83.4	70.5	<0.001
Arterial hypertension	89	47.9	<0.001
Diabetes	15.6	13.1	0.297
Hypercholesterolemia	46.7	28.4	<0.001
Smoker	5.6	11.6	0.048
Alcohol	0	0.4	0.656
Peripheral vascular disease	2.2	1.1	0.271
Ischemic heart disease	4.4	3.1	0.325
Cerebrovascular disease	12.2	3.9	<0.001
Atrial fibrillation	19.2	1.5	<0.001
Recent bleeding	0.9	2.2	0.324
Chronic kidney disease	16.5	6.6	<0.001

Table 1. Baseline characteristics of the sample.

Variables (%)	HF (n=109)	No HF (n=1756)	p value
Cancer	15.6	15.9	0.526
Recent surgery	3.7	11.2	0.006
Immobilization	36.7	19.1	<0.001
Recent travel	0	2	0.133
Hormone therapy	5.5	12.5	0.015
Pregnancy	0	1.9	0.135
Previous VTE	11.9	12.9	0.451

Table 2. Provoking factors for VTE.

Variables (%)	HF (n=109)	No HF (n=1756)	p value
Required hospital admission	83	67.3	<0.001
Pulmonary embolism	62.4	47	<0.001
Main pulmonary arteries	32.6	38	0.289
Isolated DVT	36.7	47.9	<0.001
HR >100 bpm	22.9	22,4	0.491
SBP <90mmHg	7.3	4.2	0.101
D-dimer (ng/mL)	1866	1628	0.631
Elevated troponin	48.9	69	0.005
Elevated creatinine	49.5	16.3	<0.001
NTProBNP (pg/mL)	1410	357	<0.001
Right ventricle dilatation	26.9	26.7	0.545

Table 3. Characteristics of the VTE episode.

During follow-up, bleeding was more common in CHF patients (16,5% vs 8,1%; p=0.003). No differences in mortality and recurrence were observed.

CONCLUSION

Women with VTE and CHF are older and have more comorbidities than women without CHF. In consequence, CHF women required hospitalization more often than non-CHF women. Bleeding was more common in CHF women, while no differences were observed regarding mortality and recurrences.

10.2.5 Comunicación 5

“Presentación y evolución de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con insuficiencia cardíaca”

M. Farid-Zahran, P. Demelo Rodríguez, M. Méndez-Bailón, M. Fuentes Ferrer, J. del Toro Cervera

42 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. 2021.

PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

M. Farid-Zahran (1), P. Demelo-Rodríguez (2), F. Galeano-Valle (2), M. Méndez-Bailón (1), M. Fuentes Ferrer (3), J. del Toro Cervera (2)

(1) Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos (Madrid),

(2) Unidad ETV, Medicina Interna, Hospital Gregorio Marañón (Madrid)

(3) Medicina Preventiva, Instituto de Investigación, Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

OBJETIVO

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una patología frecuente con elevada morbimortalidad, que es aún mayor en pacientes que asocian insuficiencia cardíaca (IC). Además, la IC es un factor de riesgo para el desarrollo de ETV. El objetivo del presente estudio es analizar las características basales, forma de presentación y evolución de pacientes con ETV - trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) o ambas - y con el antecedente de IC.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional que incluyó a pacientes con ETV diagnosticados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Gregorio Marañón y del Hospital Clínico San Carlos, ambos de Madrid, durante el periodo 2001-2020. Realizamos un análisis descriptivo con las variables clínicas recogidas. Con los resultados obtenidos, se llevó a cabo un análisis comparativo para detectar diferencias significativas entre pacientes en función de la presencia o no del antecedente de IC.

RESULTADOS

Se incluyeron 3663 pacientes, de los cuales 184 (5,3%) presentaban historia de IC. Los pacientes con IC eran mayores y presentaban de forma significativa mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares (Tabla 1). El grupo de pacientes sin IC eran más jóvenes y con más frecuencia eran fumadores. En cuanto a los factores provocadores de ETV, los pacientes del grupo de IC presentaban con más frecuencia inmovilización previa al evento, mientras que el grupo sin IC presentó con mayor frecuencia viaje reciente (Tabla 2). No se encontraron diferencias en el resto de los factores provocadores.

Se diagnosticaron más episodios de EP en el grupo de pacientes con IC (64,7%) y mayor TVP aislada en el grupo sin IC (49,9%). Hubo mayor número de pacientes que precisaron ingreso en el grupo de IC frente a no IC (85,7% versus 66,5%). En el momento del diagnóstico, los pacientes del grupo con IC frente al grupo sin IC presentaron menores cifras de hemoglobina, mayores cifras de Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NTProBNP), creatinina y troponina (Tabla 3). Los pacientes con EP del grupo de IC presentaron con mayor frecuencia disnea e hipotensión con respecto al grupo no IC, no encontrándose diferencias significativas en el resto de las características clínicas al diagnóstico (Tabla 4).

En el seguimiento de estos pacientes, se encontraron diferencias significativas en relación con la hemorragia (17,5% versus 7,9%), el reingreso (14,6% versus 7,3%) y la mortalidad (12,6% versus 5,6%), que fueron mayores en el grupo de IC. No hubo diferencias entre los dos grupos en relación con la recidiva de ETV.

Variables (%)	ICC (n= 184)	No ICC (n=3479)	p valor
Edad (años)	82	66	<0,001
Sexo (varón)	40,8	49,5	0,022
Hipertensión arterial	88,2	45,4	<0,001
Diabetes Mellitus	22,4	14,10	0,005
Dislipemia	48	27,30	<0,001
Fumador	8,70	17,6	0,005
Enollismo	2,2	1,8	0,743
Arteriopatía periférica	9,9	2,5	<0,001
Cardiopatía isquémica	17,8	4,9	<0,001
Accidente cerebrovascular	17,1	4,5	<0,001
Fibrilación auricular	19,7	2,2	<0,001
Hemorragia reciente	2,2	2,2	0,987
Enfermedad renal crónica	71,3	60,4	0,033

Tabla 1. Características basales del episodio de ETV.

Variables (%)	ICC (n=184)	No ICC (n=3479)	p valor
Cáncer	17,9	16,6	0,647
Cirugía reciente	7,6	10,4	0,133
Inmovilización	33,2	18,7	<0,001
Viaje reciente	0	2,4	0,003
Tratamiento hormonal	5	6,8	0,209
Embarazo	0	0,9	0,181
ETV previa	12	13,7	0,299

Tabla 2. Factores provocadores del episodio de ETV.

Variables (%)	ICC (n=184)	No ICC (n=3479)	p valor
Necesidad de ingreso	85,7	66,5	<0,001
Embolia pulmonar	64,7	45,6	<0,001
EP a. centrales y principales	32,9	40,5	0,194
TVP aislada	34,2	49,9	<0,001
Dímero D (ng/mL)	1794	1410,5	0,774
Troponina elevada	46,9	31,6	0,005
Hemoglobina (g/dL)	12,6	13,6	<0,001
Creatinina elevada al diagnóstico	48,9	16,3	<0,001
NTProBNP (pg/mL)	1697	334	<0,001

Tabla 3. Presentación del episodio de ETV.

Variables (%)	ICC (n=119)	No ICC (n=1586)	p valor
Síncope	14,5	12,5	0,305
Dolor torácico	41,5	44,6	0,290
Disnea	81,4	70,8	0,008
Regurgitación de la cava inferior	31,1	25,3	0,193
VD dilatado	28,2	30,5	0,383
Bloqueo de rama derecha	16,2	14,8	0,395
S1Q3T3	8,7	11,2	0,275
FC >100 lpm	23,4	21,7	0,587
TAS <90mmHg	7,6	3,5	0,005

Tabla 4. Presentación del episodio en pacientes con EP.

CONCLUSIONES

Los pacientes con ETV que asocian IC son de edad más avanzada y presentan mayor pluripatología. Esto supone una mayor mortalidad y un mayor porcentaje de pacientes que requieren ingreso hospitalario con respecto a pacientes que no presentan IC asociada. En el seguimiento de estos pacientes, se observó un mayor desarrollo de hemorragias, algo no descrito previamente en la literatura.

10.3 Tablas suplementarias

Tabla 1 suplementaria

Variables y unidades de las características basales de los pacientes.

Variable	Unidad
Edad	años
Sexo	varón/mujer
Peso	Kg
Talla	cm
Índice de masa corporal	Kg/m ²
Antecedentes de cardiopatía isquémica	sí/no
Antecedentes de enfermedad cerebrovascular	sí/no
Antecedentes de arteriopatía periférica	sí/no
Antecedente de Insuficiencia cardíaca	sí/no
Fumador activo	sí/no
Enolismo	sí/no
Diabetes	sí/no
Hipertensión arterial	sí/no
Fibrilación auricular	sí/no
Tratamiento con estatinas / Dislipemia	sí/no
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	sí/no
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño	sí/no
Hepatopatía crónica	sí/no
Cirrosis	sí/no
Enfermedad renal crónica	sí/no
Antecedentes de síndrome nefrótico	sí/no
Hemodiálisis periódicas	sí/no
Tratamiento con EPO	sí/no
Antecedentes de enfermedad tiroidea	sí/no
Demencia	sí/no
Infección por el VIH	sí/no
Antecedentes de trombofilia	sí/no
Sangrado grave en el último mes	sí/no
Tratamiento antiagregante	sí/no
Tratamiento anticoagulante	sí/no

Nota. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; EPO: eritropoyetina.

Tabla 2 suplementaria*Variables y unidades de forma de presentación clínica del episodio de EP.*

Variable	Unidad
Frecuencia cardíaca	latidos por minuto
Tensión arterial sistólica	mmHg
Frecuencia respiratoria	respiraciones por minuto
Saturación de oxígeno	porcentaje
Necesidad de ingreso hospitalario	sí/no
Diagnóstico durante el ingreso por otra causa	sí/no
Disnea	sí/no
Síncope	sí/no
Dolor torácico	sí/no
Hemoptisis	sí/no

Nota. EP: embolia pulmonar.**Tabla 3 suplementaria***Tratamiento agudo y a largo plazo recibido.*

Tipo de tratamiento	Variable
Filtro de vena cava inferior	
Total de filtros colocados	número
Motivos de su colocación	
Recidiva a pesar de tratamiento	sí/no
Sangrado durante el tratamiento	sí/no
Necesidad de intervención quirúrgica	sí/no
Otros	sí/no
Tratamiento agudo	
HBPM	sí/no
HNF	sí/no
Fibrinolíticos	sí/no
Antivitamina K	sí/no
ACODs	sí/no
Fondaparinux	sí/no
Tratamiento a largo plazo	
HBPM	sí/no
Antivitamina K	sí/no
ACODs	sí/no

Nota. HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ACODs: anticoagulantes orales de acción directa.

Tabla 4 suplementaria*Variables de las pruebas complementarias de imagen durante el episodio.*

Prueba de imagen	Variable
Ecografía doppler de miembros inferiores	realizada/no realizada
Resultado	normal/TVP
Angio-TC de arterias pulmonares	realizada/no realizada; normal/EP
Resultado	subsegmentaria/segmentaria/lobar/ principal/central
Regurgitación de contraste	sí/no
Gammagrafía pulmonar	realizada/no realizada
Resultado	normal/baja/media/alta probabilidad
Ecocardiograma transtorácico al diagnóstico	realizado/no realizado
PSAP en el diagnóstico	medido/no medido; valor (mmHg)
Dilatación aurícula derecha	sí/no
Hipocinesia ventrículo derecho	sí/no
TAPSE	valor (mm)
Trombo endocavitario	sí/no
Radiografía de tórax	realizado/no realizado
Resultado	normal/cardiomegalia/derrame pleural
Electrocardiograma	Realizado/no realizado
Resultado	Normal/FA/bloqueo de rama derecha/S1Q3T3

Nota. Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; PSAP: presión sistólica arterial pulmonar; EP: embolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; FA: fibrilación auricular.

Tabla 5 suplementaria*Variables y unidades de las pruebas complementarias de laboratorio durante el episodio y su método de determinación.*

Variable	Unidad	Rango de normalidad
Hemoglobina	g/dL	13,5-17,2
Recuento de plaquetas	nº/ mm ³	140.000-370.000
Dímero-D	ng/mL	0-250
Dímero-D	positivo	sí/no
Dímero-D	negativo	sí/no
Dímero-D	no realizado	sí/no
Creatinina	mg/dL	0,7-1,3
Troponina T (alta sensibilidad)	ng/L	<14
Troponina T (alta sensibilidad)	elevada	sí/no

(continua en la página siguiente)

(continuación de la página anterior)

NT-ProBNP	ng/L	0-300
NT-ProBNP	elevada	sí/no
Trombofilia		
Con resultado positivo	positivo	sí/no
Con resultado negativo	negativo	sí/no
No solicitada	no realizada	sí/no

Nota. NT-ProBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

Tabla 6 suplementaria

Características ecocardiográficas de los pacientes con IC.

Característica	Variable
FEVI	valor (%)
Dilatación de cavidades	sí/no
HVI moderada/grave	sí/no
Lesión valvular obstructiva moderada/grave	sí/no

Nota. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

Tabla 7 suplementaria

Variables y unidades de los factores de riesgo de ETV.

Variable	Unidad
TVP o EP previa	sí/no
Antecedentes familiares de ETV	sí/no
ETV no provocado	sí/no
ETV provocado	sí/no
Cáncer activo	sí/no
Inmovilización* en los 2 últimos meses	sí/no
Inmovilización por IC	valor
Cirugía previa †	sí/no
Viaje largo ‡ en las últimas 3 semanas	sí/no
Tratamiento hormonal §	sí/no
Embarazo	sí/no
Parto/puerperio	sí/no

Nota. *inmovilización durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico; †en los 2 últimos meses; ‡viaje de más de 6 horas; §(estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos...) en los 2 últimos meses; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Tabla 8 suplementaria*Variables y unidades de seguimiento.*

Variable	Unidad
Fecha del diagnóstico	día/mes/año
Fecha del alta	día/mes/año
Duración de hospitalización	días
Tiempo de seguimiento	días
Defunción	sí/no
Fecha de la defunción	día/mes/año
Días desde el diagnóstico hasta la defunción	días
Motivo de la defunción	EP, sangrado, neoplasia, IC, infección, desconocido, fallo multiorgánico, insuficiencia hepática, broncoaspiración, coma diabético, IAM, insuficiencia renal terminal, insuficiencia respiratoria, isquemia cerebral, isquemia crítica EEl, isquemia mesentérica, muerte súbita, oclusión intestinal, autolisis, otros.
Recurrencia tromboembólica	sí/no
Fecha de la recurrencia	día/mes/año
Días desde el diagnóstico hasta la recurrencia	días
Tipo de recurrencia	TVP/EP/EP+TVP/otra
¿Había finalizado el tratamiento anticoagulante en el momento de la recurrencia?	sí/no
Sangrado	sí/no; grave/no grave
Fecha del sangrado	día/mes/año
Días desde el diagnóstico hasta el sangrado	días
Localización del sangrado	articular, cerebral, epistaxis, GI, urinaria, hematoma, hemopericardio, hemoptisis, hemotórax, muscular, retiniana, retroperitoneal, vaginal
¿Había finalizado el tratamiento anticoagulante en el momento del sangrado?	sí/no

Nota. IAM: infarto agudo miocardio; EEl: extremidades inferiores; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; GI: gastrointestinal; IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 9 suplementaria

Escalas de gravedad de la EP original y simplificada (PESI y PESIs).

Parámetro	Versión original	Versión simplificada
Edad	Edad en años	1 punto (para edad >80 años)
Sexo masculino	+10 puntos	-
Cáncer	+30 puntos	1 punto
Insuficiencia cardíaca crónica	+10 puntos	1 punto
Enfermedad pulmonar crónica	+10 puntos	-
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	+20 puntos	1 punto
TA sistólica <100 mmHg	+30 puntos	1 punto
Frecuencia respiratoria >30 rpm	+20 puntos	-
Temperatura <36°C	+20 puntos	-
Estado mental alterado	+60 puntos	-
Saturación de oxígeno <90%	+20 puntos	1 punto
Estratos de riesgo		
	Clase I: ≤ 65 puntos; riesgo de muerte a 30 días muy bajo (0-1,6%)	0 puntos: riesgo de muerte a 30 días del 1,0% (IC 95%, 0,0-2,1%)
	Clase II: 66-85 puntos; riesgo de muerte bajo (1,7-3,5%)	
	Clase III: 86-105 puntos; riesgo de muerte moderado (3,2-7,1%)	≥ 1 punto: riesgo de muerte a 30 días del 10,9% (IC 95%, 8,5-13,2%)
	Clase IV: 106-125 puntos; riesgo de muerte alto (4,0-11,4%)	
	Clase V: >125 puntos; riesgo de muerte muy alto (10,0-24,5%)	

Nota. Adaptada de Konstantinides et al.⁹; lpm: latidos por minuto; TA: tensión arterial; rpm: respiraciones por minuto.

Tabla 10 suplementaria

Modelo de predicción clínica para la evaluación del riesgo de sangrado.

Modelo de predicción	Parámetros	Puntos	Categorías de riesgo de sangrado		
			Bajo	Intermedio	Alto
VTE- BLEED14/06/2024 10:58:00	Cáncer activo*	2	0-1	-	≥ 2
	Anemia**	1,5			
	Sangrado mayor en el último mes	1,5			
	Insuficiencia renal (FG <60 mL/min)	1,5			
	Edad ≥ 60 años	1,5			
	Varón con HTA	1			

*cáncer activo: <6 meses de la ETV; recurrente o progresivo, o cualquier cáncer en tratamiento en los 6 meses previos al diagnóstico de ETV.

**anemia: hemoglobina <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres.

Nota. HTA: hipertensión arterial; FG: filtrado glomerular; ETV: enfermedad tromboembólica.

