

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN ENFERMEDADES
AUTOINMUNES

TESIS DOCTORAL PABLO RUIZ SADA

DIRECTOR: GREGORIO TIBERIO LÓPEZ

TUTOR: ÁNGEL SAMPÉRIZ LEGARRE

COMPENDIO DE PUBLICACIONES (POR ORDEN CRONOLÓGICO)

1/ Sada PR, López-Núñez JJ, Samperiz A, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Autoimmune Disorders: Findings From the RIETE Registry. *Angiology*. 2020 May;71(5):482

2/ Borjas Howard J, Ruiz-Sada P, de Leeuw K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with autoimmune diseases: data from the Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) registry. *Br J Haematol*. 2021;194(1):195-199

3/ Ruiz Sada P, Sampériz Legarre A, Galbete A, et al. Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con Enfermedades Autoinmunes en el Hospital Reina Sofía de Tudela. *Galicia Clin* 2021; 82-4: 192 – 195

4/ Ruiz-Sada P, Palacios-García L, Sada-Sainz J. Venous thromboembolism treatment duration in autoimmune diseases. *Research trends. Eur J Intern Med*. 2022; 95: 100-101

5/ Ruiz-Sada P, Mazzolai L, Braester A, et al. Venous thromboembolism in patients with autoimmune disorders: a comparison between bleeding complications during anticoagulation and recurrences after its discontinuation [published online ahead of print, 2022 Mar 8]. *Br J Haematol*. 2022;10.1111/bjh.18124.

DEDICACIÓN PARCIAL:

INICIO: CURSO 2017/2018

FINAL: CURSO 2021/2022

ÍNDICE

- Resumen: página 3
- Abstract: página 4
- Presentación de trabajos y unidad temática: página 5
- Introducción: página 7
- Justificación: página 11
- Hipótesis y objetivos: página 12
- Aportaciones del doctorando: página 13
- Metodología y resultados: página 14
- Discusión: página 39
- Conclusiones: página 50
- Futuro: página 51
- Referencias: página 53

RESUMEN

Es ampliamente aceptado que la enfermedad tromboembólica venosa es más frecuente en enfermos con condiciones autoinmunes que en población general. El registro RIETE es la base de datos más amplia que recoge sujetos con enfermedad tromboembólica documentada. Dentro de las variables que incluye, existe una categoría específica en la que constan diferentes enfermedades autoinmunes. El primer trabajo de este compendio, estudia el período durante el tratamiento anticoagulante y compara todos los enfermos con enfermedades autoinmunes incluidos en RIETE con el resto. Encuentra ausencia de diferencias en recurrencias de enfermedad tromboembólica, en sangrados mayores y una menor mortalidad en el grupo a estudio. Además, desgana una a una las entidades autoinmunes incluidas dentro del grupo a estudio detectando importantes diferencias. El segundo estudio que, aunque no incluido en el compendio, sí desarrolla dicha línea investigadora, aborda el período incluido una vez se suspende el tratamiento anticoagulante. Compara recurrencias de enfermedad tromboembólica entre todos los sujetos con una condición autoinmune y el resto del RIETE. Detecta mayores recurrencias en el grupo a estudio. El tercer artículo aborda el mismo escenario que el primer artículo a nivel local del Hospital reina Sofía de Tudela. El cuarto artículo es una crítica constructiva desde el punto de vista metodológico a la publicación que aborda el tema a estudio del grupo COMMAND VTE japonés. El quinto artículo se adentra de lleno en la comparativa directa entre el comportamiento clínico de enfermedad tromboembólica entre las diferentes enfermedades autoinmunes incluidas en RIETE. Detecta tasas de sangrado durante el tratamiento y recurrencias al suspenderlo similares en todas las enfermedades incluidas en el estudio salvo en dos, el lupus eritematoso sistémico y espondilitis anquilosante, donde las tasas de sangrado durante el tratamiento son más del doble que las recurrencias al suspenderlo.

ABSTRACT

It is widely accepted that venous thromboembolic disease is more frequent in patients with autoimmune conditions than in the general population. The RIETE registry is the largest database that includes subjects with documented thromboembolic disease. Within the variables that they include, there is a specific category with different autoimmune diseases. The first study involves the period during anticoagulant treatment and compares all patients with autoimmune diseases included in RIETE with the rest. It finds no differences in recurrence of thromboembolic disease, in major bleeding and lower mortality in the study group. In addition, it breaks down one by one the autoimmune entities included in the study group, detecting important differences. The second study, which, although not included in the compendium, does develop this research line, deals with the period included once the anticoagulant treatment is suspended. It compares recurrences of thromboembolic disease between all subjects with an autoimmune condition and the rest of the RIETE and detects higher recurrences in the study group. The third article deals with the same scenario as the first article at the local level of the Reina Sofía Hospital in Tudela. The fourth article is a constructive criticism from the methodological point of view of the publication that addresses the subject under study of the Japanese COMMAND VTE group. The fifth article goes deep into a direct comparison between the clinical behavior of thromboembolic disease among the different autoimmune diseases included in RIETE. It finds that the rates of bleeding during treatment and recurrences upon discontinuation are similar in all the diseases included in the study except for two, systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis, where the rates of bleeding during treatment are more than double that of recurrences upon discontinuation.

PRESENTACIÓN DE TRABAJOS Y UNIDAD TEMÁTICA

Durante los 5 años de duración de mi tesis he seguido una línea de investigación que ha profundizado en el curso clínico de la enfermedad tromboembólica venosa en las enfermedades autoinmunes.

Para ello he formado parte del grupo RIETE (Registro informatizado Enfermedad Trombo Embólica). Cuando inicié mis investigaciones, éste contaba con más de 70.000 pacientes registrados con enfermedad tromboembólica venosa y, de ellos, 2.000 enfermos con enfermedades autoinmunes. Al finalizar este período, en el RIETE hay más de 100.000 pacientes registrados con enfermedad tromboembólica venosa y, de ellos, más de 3.000 con una condición autoinmune.

El primer artículo supone una comparativa inicial de todos los enfermos con enfermedades autoinmunes en RIETE respecto del resto durante el tratamiento anticoagulante. En él, se profundiza en factores demográficos, comorbilidades basales, tratamientos recibidos, medicaciones concomitantes y eventos registrados mientras los sujetos siguen en tratamiento. Para finalizar, se desgranán las patologías más prevalentes dentro de las incluidas en el grupo a estudio y se describen de manera resumida, de nuevo, factores demográficos, comorbilidades basales, tratamientos recibidos, medicaciones concomitantes y eventos registrados patología por patología.

Este trabajo inicial genera dos preguntas fundamentalmente: ¿qué es lo que ocurre al suspender el tratamiento anticoagulante? y ¿qué diferencias existen entre las distintas enfermedades autoinmunes que conforman el grupo a estudio? La primera pregunta se responde en el segundo artículo. En él se analizan los eventos tras la suspensión del tratamiento anticoagulante de enfermos con enfermedades autoinmunes respecto del resto. Debido a que no dispongo de la renuncia de todos los coautores no doctores de este artículo, no lo incluyo dentro de mi trabajo doctoral. Sin embargo, me parece pertinente abordarlo porque está íntimamente relacionado con mi línea de investigación y porque formé parte activa en la concepción del estudio, su redacción y corrección.

La segunda pregunta y, quizás más compleja, ha sido respondida en el último (quinto) artículo. Las enfermedades autoinmunes son enfermedades muy heterogéneas entre sí y como tales, son difícilmente agrupables. En este estudio se realiza una comparativa de manera directa entre los eventos de enfermedad tromboembólica venosa en las diferentes enfermedades autoinmunes. Concretamente, se decide comparar las recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa tras suspender el tratamiento

anticoagulante con los sangrados acaecidos durante el mismo entre las diferentes enfermedades autoinmunes.

El tercer trabajo es un estudio realizado a nivel local, en el ámbito del Hospital Reina Sofía de Tudela, en el cual yo desarrollo mi actividad. En él, se analiza también el curso clínico de la enfermedad tromboembólica venosa en las enfermedades autoinmunes.

Para acabar, y sabiendo que en el transcurso de los años ha habido más publicaciones que estudian dicho fenómeno, incluyo la cuarta publicación que supone un comentario respecto a una de estas publicaciones. En ella, se ahonda en cuestiones metodológicas y se apuntan los pasos futuros en investigación en este campo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa.

La enfermedad tromboembólica venosa es un proceso grave y potencialmente mortal que se caracteriza por la aparición de un trombo que se forma inicialmente por plaquetas y fibrina en el interior del sistema venoso profundo. Este trombo puede crecer y fragmentarse. Si uno de los fragmentos se desprende, puede progresar en la dirección del flujo sanguíneo, y llegar al pulmón provocando un tromboembolismo pulmonar. Por todo ello, actualmente, se considera que la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son dos manifestaciones de la misma enfermedad.

Estudios epidemiológicos han estimado que la incidencia anual de enfermedad tromboembólica venosa es del 0,2 % y que tiene una acusada dependencia de la edad con duplicación en su incidencia por cada década de vida hasta alcanzar el 11% a los 80 años. Un estudio de vida real encontró que la tasa de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa durante el tratamiento anticoagulante en mayores de 100 años claramente superaba la de sangrados.¹ Entre los pacientes hospitalizados se describe una incidencia 100 veces mayor que en los ambulatorios.² Además, la enfermedad tromboembólica venosa es una entidad que condiciona una importante morbilidad y mortalidad en nuestro medio, así como un importante consumo de recursos.³

Para entender el enfoque de los estudios que forman parte de este trabajo es necesario conocer el marco temporal en que se encuadra el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. El tratamiento anticoagulante inicial se instaura en el momento del diagnóstico y debe tener una duración de 3 a 6 meses en todos los casos. Después de este tiempo, la necesidad de continuarlo depende de los riesgos de recurrencia y hemorragia grave.^{4,5,6}

Queda claro, entonces, que hay dos períodos diferenciados que pueden ser objeto de investigación en los sujetos con enfermedad tromboembólica venosa: aquel en que el sujeto está bajo la influencia del tratamiento anticoagulante y aquel en el que no. Esto es importante ya que los eventos a estudio en cualquier investigación en el seno de enfermedad tromboembólica venosa son hemorragias y recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa y ambos dos están influidos directamente por el hecho de estar en tratamiento anticoagulante o no. Es por eso que estos dos escenarios (con y sin tratamiento anticoagulante) se abordan en las investigaciones que se detallan.

Enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades autoinmunes son enfermedades que comparten una patogénesis similar entre ellas, fundamentada en una alteración aberrante del sistema inmune. Esta alteración se debe a la pérdida de un mecanismo de control propio del sistema inmune como es la tolerancia. Este hecho condiciona una producción masiva de anticuerpos contra componentes normales del propio organismo. Consecuentemente, se genera un escenario de inflamación mantenida en el que existe una liberación de mediadores que activan sustancias procoagulantes, inactivan sustancias anticoagulantes y suprimen la fibrinólisis. Estos mediadores, entonces, crean un escenario protrombótico.

Existen enfermedades autoinmunes específicas de órgano, como podrían ser las tiroiditis o la enfermedad celiaca, y otras que afectan a sistemas, donde encontramos como enfermedad paradigmática al lupus eritematoso sistémico. Aunque no se conoce con exactitud su prevalencia real, algunas estimaciones indican que más del 20% de la población sufre alguna de estas enfermedades. Son más frecuentes en mujeres, tienen una distribución mundial y pueden afectar virtualmente a cualquier órgano del cuerpo.⁷

Patogénesis de la inflamación y la enfermedad tromboembólica venosa.

Aunque la inflamación como productor de trombosis es una entidad establecida, su patogénesis no es bien conocida. Existen interacciones complejas entre la inflamación y la hemostasia, que involucran citocinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión, expresión de factores tisulares, activación plaquetaria y endotelial y micropartículas. La inflamación aumenta los factores procoagulantes y también inhibe las vías anticoagulantes naturales y la actividad fibrinolítica, provocando una tendencia trombótica.⁸ Además, la inflamación crónica puede causar daño endotelial, lo que resulta en la pérdida de las propiedades fisiológicas anticoagulantes, antiagregantes y vasodilatadoras del endotelio. Sin embargo, la trombosis venosa inducida por inflamación puede desarrollarse incluso en ausencia de daño en la pared del vaso.

Por otro lado, la coagulación también aumenta la inflamación, provocando un círculo vicioso.⁹ (Figura 1) Esto se logra principalmente por medio de la secreción inducida por trombina de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento.¹⁰ Las plaquetas también pueden desencadenar inflamación al activar las células dendríticas. Teniendo en cuenta estas relaciones no es extraño que la enfermedad tromboembólica venosa inducida por inflamación puede responder en ocasiones al tratamiento inmunosupresor. Esto se conoce bien en ciertas enfermedades autoinmunitarias como el Behçet, pero no en otras.¹¹

Otros tratamientos como la heparina, la aspirina, el clopidogrel, la colchicina o las estatinas tienen también cierta actividad antiinflamatoria. De la misma manera, se puede

observar una disminución de la respuesta a los tratamientos con aspirina y clopidogrel en enfermedades inflamatorias, debido a la resistencia antiplaquetaria causada por la inflamación sistémica.¹²

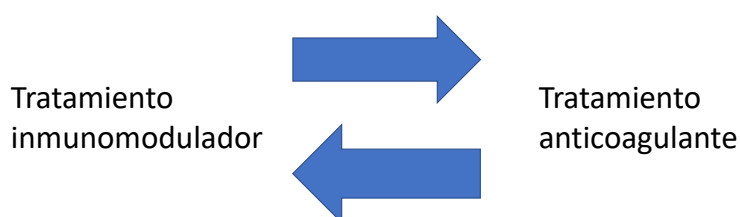


Figura 1. Existen datos que vinculan la inflamación y la trombosis, respaldando la hipótesis ilustrada aquí de que el tratamiento inmunomodulador puede limitar la trombosis y que el tratamiento anticoagulante puede reducir la inflamación vascular.

Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa y las enfermedades autoinmunes.

Teniendo en cuenta los vínculos entre enfermedades autoinmunes y enfermedad tromboembólica venosa descritos, no es de extrañar la cantidad de trabajos que relacionan ambas. Existen grandes estudios poblacionales que encuentran mayor prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa en sujetos con enfermedades autoinmunes a nivel global.^{13,14,15} Existen también estudios específicos en muchas enfermedades autoinmunes que definen un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en cada una de ellas por separado. Hay datos en este sentido publicados en lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerodermia, arteritis de células gigantes, miopatías inflamatorias, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, sarcoidosis, etc¹⁶⁻²⁵ En otras enfermedades organoespecíficas inmunomoduladas como son la enfermedad inflamatoria intestinal, la celiaquía, la psoriasis, la anemia hemolítica y la esclerosis múltiple, también hay datos que describen

una mayor prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa que en población general.²⁶⁻³⁰

Registro RIETE.

Hasta la fecha, el mayor registro a nivel global de enfermos con enfermedad tromboembólica venosa documentada es el RIETE (Registro Informatizado Enfermedad Trombo Embólica). Este grupo de trabajo sustenta un registro observacional, continuo y multicéntrico que incluye pacientes de manera consecutiva con enfermedad tromboembólica venosa confirmada.³¹ La misión de esta iniciativa, inicialmente, es arrojar luz sobre el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en situaciones concretas como embarazo, insuficiencia renal, edad avanzada, hemorragia reciente, neoplasias activas, entre otros. Actualmente, forman parte de él investigadores de los 5 continentes, aunque la mayor parte de los integrantes son españoles. Se creó en 2001 bajo el auspicio de la Sociedad Española de Medicina Interna, con la colaboración de S&H Medical Science Service y con el apoyo de la industria. Este apoyo consiste en una beca educacional para el soporte del registro, sin que existan pagos a los miembros del grupo por la inclusión de pacientes. Dentro del mismo, se definen multitud de variables y un grupo de ellas recoge las siguientes enfermedades autoinmunes al diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa: lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Behcet, arteritis de la temporal, otras vasculitis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, polimialgia reumática, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

JUSTIFICACIÓN

El punto de partida de estos trabajos es precisamente éste: a pesar de quedar clara la asociación epidemiológica existente entre enfermedad tromboembólica venosa y enfermedades autoinmunes, no disponemos de estudios que aborden el comportamiento clínico de estos enfermos durante el tratamiento anticoagulante ni tras su suspensión. Tampoco existen datos específicos que comparen la enfermedad tromboembólica venosa en cada una de estas enfermedades autoinmunes por separado. A la hora de abordar un caso de enfermedad tromboembólica venosa en el contexto de las enfermedades autoinmunes son muchos los factores que entran a modificar el equilibrio de la “cascada” de la coagulación y muchas las incógnitas que se plantean.

HIPÓTESIS

La enfermedad tromboembólica venosa tiene un comportamiento y evolución diferentes en los pacientes con enfermedades autoinmunes con respecto al resto de los pacientes que influirá en el número de recidivas y hemorragias durante y después del tratamiento.

OBJETIVOS

Para responder a esta hipótesis se han planteado los siguientes objetivos:

- Conocer si sangran o recurren más estos enfermos durante en tratamiento anticoagulante.
- Saber si existe mayor mortalidad en este grupo.
- Averiguar las tasas de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar detectadas.
- Saber si se comportan de manera homogénea las diferentes enfermedades autoinmunes.
- Conocer si al finalizar el tratamiento anticoagulante, existen más recurrencias en los sujetos con enfermedades autoinmunes.
- Saber cuándo ocurren estas recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa.
- Conocer el comportamiento y evolución de la enfermedad tromboembólica venosa en las enfermedades autoinmunes a nivel local.
- Conocer si debemos tratar durante el mismo tiempo y/o con la misma intensidad la enfermedad tromboembólica venosa en cada una de las enfermedades autoinmunes.

APORTACIONES DEL DOCTORANDO

Artículo 1:

Venous Thromboembolism in Patients With Autoimmune Disorders: Findings From the RIETE Registry. Autores Pablo Ruiz Sada, López-Núñez JJ, Ángel Samperiz, et al.

Recogida de datos en el registro, concepción de la idea, redacción inicial y correcciones posteriores. No trabajo estadístico ni envío para publicación.

Artículo 2:

Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with autoimmune diseases: data from the Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) registry. Autores: Borjas Howard J, Ruiz-Sada P, de Leeuw K, et al.

Recogida de datos en el registro, concepción de la idea y correcciones posteriores. No trabajo estadístico ni envío para publicación.

Artículo 3:

Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con Enfermedades Autoinmunes en el Hospital Reina Sofía de Tudela. Autores Ruiz Sada P, Sampérez Legarre A, Galbete A, et al.

Recogida de datos en la base de datos, concepción de la idea, redacción inicial, correcciones posteriores y envío para publicación. No trabajo estadístico

Artículo 4:

Venous thromboembolism treatment duration in autoimmune diseases. Research trends. Autores Ruiz-Sada P, Palacios-García L, Sada-Sainz J.

Concepción de la idea, redacción inicial, correcciones posteriores y envío para publicación.

Artículo 5:

Venous thromboembolism in patients with autoimmune disorders: A comparison between bleeding complications during anticoagulation and recurrences after its discontinuation. Autores: Ruiz-Sada P, Mazzolai L, Braester A, et al.

Recogida de datos en el registro, concepción de la idea, redacción inicial, correcciones posteriores y envío para publicación. No trabajo estadístico.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Consideraciones generales

Para los estudios 1, 2 y 5 se usa una metodología común que es la propia del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Trombo Embólica (RIETE). Este proyecto multidisciplinar se inició en marzo de 2001 y consiste en la obtención de datos de una serie amplia de pacientes consecutivos con enfermedad tromboembólica venosa. Es un registro multicéntrico que incluye pacientes con embolia pulmonar o trombosis venosa profunda aguda confirmada por métodos objetivos. Los métodos o pruebas complementarias empleadas para el diagnóstico de trombosis venosa profunda son la venografía con contraste, la ecografía-doppler, la pletismografía, la resonancia magnética y la tomografía computarizada. Para el diagnóstico de embolia pulmonar se emplean la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar, la TC-helicoidal y la arteriografía. Los artículos 1, 2, 5 son aquellos realizados con la base de datos RIETE. Dichos artículos incluyen todos los pacientes de RIETE diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa en el período que abarca desde su creación (en enero de 2001) hasta el momento de corte temporal en que se realizan los mismos: febrero 2018 (artículo 1), junio 2020 (artículo 2) y agosto 2021 (artículo 5). Para el estudio 3 se incluyen todos los sujetos con enfermedad tromboembólica venosa durante un año que ingresan en el Hospital Reina Sofía (el período de inclusión empieza en enero 2008 y termina en diciembre 2008). Se revisan las historias clínicas y se incluyen de forma consecutiva a pacientes con embolia pulmonar o trombosis venosa profunda aguda confirmada por métodos objetivos. Los métodos o pruebas complementarias empleadas para el diagnóstico son los mismos que en los estudios 1, 2 y 5.

Se excluyen de las bases de datos para todos los artículos los pacientes que durante su participación eran incluidos en algún ensayo clínico de tratamiento y aquellos que no van a poder tener un seguimiento de al menos 3 meses. De acuerdo con los requerimientos del comité ético de cada hospital participante, todos los pacientes proporcionan un consentimiento informado a la hora de su participación en el registro RIETE o para entrar el estudio del Reina Sofía. Figura 2, 3, 4 y 5.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Consentimiento informado

Proyecto: Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo-Embólica venosa (RIETE)

Investigadores Principales en el Hospital Reina Sofía:

Dr. Angel Sampérez Legarre y Dr. Pablo Ruiz Sada

Servicio de Medicina Interna (Hospital Reina Sofía Tudela)

Introducción:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por El Comité de Ética responsable de la Investigación y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

Objetivo del estudio:

Recoger los datos clínicos, epidemiológicos, de tratamiento y evolución de todos los pacientes atendidos en este hospital y que padezcan una enfermedad tromboembólica venosa (Trombosis Venosa vs Embolia de Pulmón) con el fin de conocer mejor las causas, la evolución, la duración idónea del tratamiento, los riesgos inherentes al mismo y el pronóstico de dicha enfermedad.

Descripción del estudio:

Se van a recoger los datos clínicos de cada paciente, síntomas, datos analíticos pruebas radiológicas, pauta de tratamiento, evolución, complicaciones etc., que se introducirán en una base de datos para elaborar comparaciones y estadísticas junto con los datos de otros pacientes de más de 200 hospitales Españoles y extranjeros con el fin de extraer conclusiones que permitan un mejor conocimiento de la enfermedad tromboembólica.

Información y consentimiento informado RIETE

3281340;14/03/2022;ESTW714611;M4811525;HCI

Pág. 1 de 4

Figura 2. Hoja número 1 del consentimiento informado aportado.

Molestias derivadas:

Ninguna. Tan solo concede permiso para que sus datos clínicos (sin identificación personal), sean recogidos y enviados a un registro informatizado para su procesamiento

Protección de datos/confidencialidad:

El promotor se compromete al cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007). Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Figura 3. Hoja número 2 del consentimiento informado aportado.

Registro RIETE Anexo a Hoja de Información al Paciente

Desde el pasado 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

- Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

- Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el promotor a través de la siguiente dirección de correo electrónico: riete@shmedical.es

Información y consentimiento informado RIETE

3281340;14/03/2022;ESTW714611;M4811525;HCI

Pág. 3 de 4

Figura 4. Hoja número 3 del consentimiento informado aportado.

Título del estudio:

Registro informatizado de la enfermedad tromboembólica venosa

Yo, (Nombre y apellidos del participante)

CARMELO GABAS RUIZ

Con nº de Historia 3281340

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio..
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ___/___/___ -

Información y consentimiento informado RIETE

3281340;14/03/2022;ESTW714611;M4811525;HCI

Pág. 4 de 4

Figura 5. Hoja número 4 del consentimiento informado aportado.

Para todos los estudios, se incluyeron pacientes con enfermedad tromboembólica venosa confirmada objetivamente que tuvieran información suficiente para las variables incluidas en sendos estudios. Las variables resultado fueron recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa, hemorragia mayor o muerte. En todos los estudios se consideró sangrado mayor aquel que fuese masivo, que requiriese = o > de 2 concentrados de hematíes o fueran retroperitoneales, espinales o intracraneales.

En todos los estudios las variables incluyen características basales de los pacientes, cualquier afección coexistente o subyacente (como enfermedad cardíaca o pulmonar crónica), hemorragia importante reciente, anemia o insuficiencia renal; factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa; el tratamiento recibido en el momento del diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa; fármacos concomitantes y los resultados durante el curso de la terapia. Se define inmovilización como reposo total en cama con o sin privilegios para ir al baño durante más de 4 días en el período de 2 meses antes del diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa. Se considera caso relacionado con cirugía aquel en que hay una operación en los 2 meses previos a la enfermedad tromboembólica venosa. El cáncer activo se define como cáncer de nuevo diagnóstico (< 3 meses antes), cáncer recurrente o metastásico, o cuando recibe tratamiento antineoplásico (cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, de soporte o terapias combinadas). Se considera sangrado reciente en aquellos pacientes con sangrado mayor < 30 días previos al evento trombótico en cuestión. La anemia se define como niveles de hemoglobina <13 g/dL para hombres y <12 g/dL para mujeres.

Los pacientes se manejan de acuerdo a la práctica clínica de cada hospital (no está estandarizada la atención) en el caso de los artículos que usan la base de datos RIETE. En el caso del artículo 3, los pacientes se manejan según el procedimiento de enfermedad tromboembólica venosa del Hospital Reina Sofía. La dosis, el tipo y la duración del tratamiento anticoagulante también se registran. Después del diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa, todos los pacientes son seguidos en la consulta externa durante al menos 3 meses. En la consulta, se anota cualquier signo o síntoma que sugiriera enfermedad tromboembólica venosa recurrente o complicaciones hemorrágicas. Cada sospecha de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa se investiga mediante ultrasonografía de compresión repetida, gammagrafía pulmonar, tomografía computarizada helicoidal o angiografía pulmonar, según corresponda. En el artículo 1, el período de seguimiento es el que se comprende durante el tratamiento anticoagulante. En el artículo 2, el período de seguimiento es el que sigue tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en todos aquellos sujetos en los que se garantizaba un seguimiento mínimo de 3 meses. En el artículo 3, el período de

seguimiento es de 10 años en todos los sujetos independientemente de estar o no bajo tratamiento anticoagulante. En el artículo 5, el período de seguimiento es el que sigue a la suspensión del tratamiento anticoagulante sin excluir a sujetos por bajo tiempo de seguimiento.

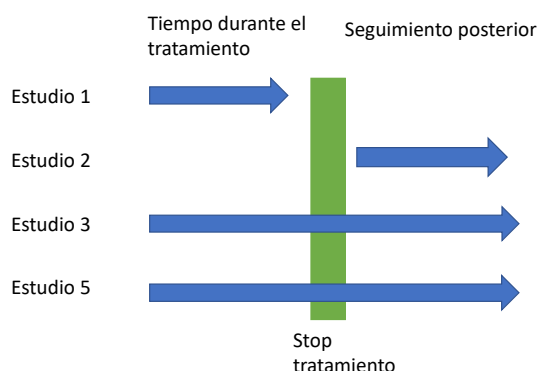


Figura 6. Gráfica explicativa de la delimitación temporal de las dos fases de tratamiento en enfermedad tromboembólica venosa y de los tiempos de seguimiento en cada estudio.

Las enfermedades autoinmunes incluyen más de 80 enfermedades crónicas, pero recientemente se ha descrito que el riesgo de embolia pulmonar es particularmente alto en pacientes con lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, panarteritis nodosa, polimiositis o dermatomiositis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune y fiebre reumática.¹³ Todas estas condiciones son incluidas en los trabajos, pero, además, también se incluye artritis reumatoide, polimialgia reumática, enfermedad de Crohn, arteritis de células gigantes, espondilitis anquilosante y enfermedad de Behcet.

En todos los artículos, los análisis estadísticos se realizaron con SPSS para Windows versión 20.0 o versión 25.0 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois).

El estudio 4 es un artículo de revisión, no un original.

Enfoque de cada estudio, estadística y resultados

Estudio 1

El período a estudio del estudio número 1 es durante el tratamiento anticoagulante. El análisis se centra en todos los pacientes que estén cumpliendo tratamiento.

En este artículo, las variables categóricas se comparan mediante la prueba CHI cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se comparan mediante la prueba T de Student. Se realiza análisis multivariable para hemorragia mayor, recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa y muerte, calculándose los Hazard Ratio con intervalos de confianza del 95 %. Las tasas de incidencia se calculan como incidencia acumulada (eventos por 100 años-paciente de seguimiento) y se comparan entre pacientes con o sin enfermedad autoinmune, utilizando los Hazard Ratio. El riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa, hemorragia mayor o muerte se evalúa mediante modelos de regresión logística. Las variables incluidas en el modelo son aquellas para las que se encuentra una diferencia significativa (estableciéndose un umbral $P = 0,1$ para evaluar la importancia de las diferencias).

De los 71.625 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa reclutados en RIETE a fecha de febrero de 2018, 1800 (2,5 %) tenían trastornos autoinmunes: artritis reumatoide 604, polimialgia reumática 290, colitis ulcerosa 207, enfermedad de Crohn 188, lupus eritematoso sistémico 140, arteritis de células gigantes 92, enfermedad anquilosante espondilitis 68, enfermedad de Behcet 39, trombocitopenia autoinmune crónica 38, dermatomiositis o polimiositis 32, poliarteritis nodosa 28, anemia hemolítica autoinmune 17, corea de Sydenham 9 y otros trastornos 44. Los pacientes del grupo autoinmune eran 2 años mayores, preponderantemente mujeres, y tenían más probabilidades de tener como antecedente inmovilidad reciente, anemia o insuficiencia renal al inicio del estudio que aquellos sin trastornos autoinmunes. Sin embargo, tenían menos probabilidades de tener como antecedente cirugía reciente, cáncer o uso de estrógenos (Tabla 1). En total, 7606 pacientes se realizaron pruebas de trombofilia. En el grupo a estudio se detectó mayor tasa de anticuerpos antifosfolípidos pero menor de factor V Leiden o mutación de protrombina.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes, según la presencia o ausencia de trastornos autoinmunes.

	Enfermedades autoinmunes	No enfermedades autoinmunes	Odds ratio (IC95%)
Número de pacientes	1,800	69,825	
Características clínicas,			
Edad (edad media ± desviación estándar)	67±17	65±18	p <0.0001
Sexo femenino	1,113 (62%)	35,499 (51%)	1.56 (1.43-1.72)
Peso (kg ± desviación estándar)	73±15	75±16	p <0.0001
Factores de riesgo para ETV,			
Inmovilidad ≥4 días	438 (24%)	15,243 (22%)	1.15 (1.03-1.28)
Cirugía	146 (8.1%)	7,875 (11%)	0.69 (0.59-0.82)
Cáncer activo	217 (12%)	16,031 (23%)	0.46 (0.40-0.53)
Uso de estrógenos	61 (3.4%)	3,792 (5.4%)	0.61 (0.47-0.79)
Embarazo/postparto	8 (0.4%)	904 (1.3%)	0.34 (0.17-0.68)
Ninguno de los anteriores	1,029 (57%)	32,625 (47%)	1.52 (1.38-1.67)
ETV previa	328 (18%)	10,615 (15%)	1.24 (1.10-1.40)
Comorbilidades,			
EPOC	217 (12%)	7,972 (11%)	1.06 (0.92-1.23)
Insuficiencia cardíaca crónica	129 (7.2%)	4,724 (6.8%)	1.06 (0.89-1.28)
Sangrado mayor reciente	48 (2.7%)	1,542 (2.2%)	1.21 (0.91-1.62)
Anemia	792 (44%)	23,684 (34%)	1.53 (1.39-1.68)
Niveles de CrCl <60 mL/min	746 (41%)	25,056 (36%)	1.26 (1.15-1.39)
Presentación inicial como,			
Embolia pulmonar	955 (53%)	36,336 (52%)	1.04 (0.95-1.14)
En pacientes con EP, Tensión arterial sistólica <100 mm Hg	71 (7.4%)	2,923 (8.0%)	0.92 (0.72-1.17)
Trombofilias,			
<i>Número de enfermos testados</i>	<i>202</i>	<i>7,404</i>	
Factor V Leiden	26 (13%)	1,640 (22%)	0.52 (0.34-0.79)
Mutación de la protrombina	22 (11%)	1,339 (18%)	0.55 (0.35-0.87)
Deficiencia de antitrombina	4 (2.0%)	196 (2.6%)	0.74 (0.27-2.02)
Deficiencia de proteína C	1 (0.5%)	223 (3.0%)	0.16 (0.02-1.15)
Deficiencia de proteína S	9 (4.5%)	580 (7.8%)	0.55 (0.28-1.08)
Anticuerpos antifosfolípidos	87 (43%)	1,112 (15%)	4.28 (3.22-5.70)

Los pacientes con enfermedades autoinmunes recibieron terapia anticoagulante durante más tiempo que aquellos sin trastornos autoinmunes (mediana, 190 vs 182 días; P =

.001) y presentaron mayores tasas de tratamiento concomitante con corticosteroides o AINES. No hubo diferencias en la proporción de pacientes que recibieron heparina de bajo peso molecular (ni en sus dosis medias diarias), heparina no fraccionada o antagonistas de la vitamina K entre los dos grupos (Tabla 2).

Tabla 2. Estrategias de tratamiento, según la presencia o ausencia de trastornos autoinmunes.

	Enfermedades autoinmunes	No enfermedades autoinmunes	Odds ratio (IC95%)
Número de pacientes	1,800	69,825	
Duración del tratamiento,			
Media en días (DE)	315±411	278±380	p <0.001
Mediana de días (IQR)	190 (108-362)	182 (102-301)	p=0.001
Tratamiento inicial,			
HBPM	1,586 (88%)	61,508 (88%)	1.00 (0.87-1.16)
Dosis media de HBPM por día dosis/kg/día	175±45	176±41	p=0.479
Heparina no fraccionada	90 (5.0%)	4,289 (6.1%)	0.80 (0.65-1.00)
NACO	38 (2.1%)	1,144 (1.6%)	1.29 (0.93-1.79)
Fibrinólisis	19 (1.1%)	962 (1.4%)	0.76 (0.48-1.21)
Filtro de vena cava	51 (2.8%)	1,787 (2.6%)	1.11 (0.84-1.47)
Tratamiento a largo plazo,			
Anti vitamina K	1,139 (63%)	44,285 (63%)	0.99 (0.90-1.10)
HBPM	470 (26%)	18,945 (27%)	0.95 (0.85-1.06)
Dosis media de HBPM por día dosis/kg/día	151±44	149±47	p=0.290
NACO	123 (6.8%)	3,690 (5.3%)	1.31 (1.09-1.58)
Medicación concomitante			
Corticosteroides	961 (53%)	4,778 (6.8%)	15.6 (14.1-17.2)
AINE	283 (16%)	4,020 (5.8%)	3.05 (2.68-3.48)

Durante el curso de la anticoagulación, los pacientes con enfermedades autoinmunes tuvieron tasas similares de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (HR: 0,85; IC 95 %: 0,62-1,13) o sangrado mayor (HR: 1,23; IC 95 %: 0,96-1,55) que aquellos sin enfermedades autoinmunes (Tabla 3). Inesperadamente, los pacientes con enfermedades autoinmunes tuvieron una tasa de mortalidad por todas las causas más baja (HR: 0,69; IC del 95 %: 0,58-0,81) y menos embolias pulmonares fatales (HR: 0,26; IC del 95 %: 0,10-0,58) que aquellos sin enfermedades autoinmunes. El análisis multivariable demostró que los pacientes con enfermedades autoinmunes tenían un riesgo similar de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (HR: 0,93; IC 95 %: 0,68-1,27) o hemorragia mayor (HR: 1,07; IC 95 %: 0,82 -1,40) pero menor

mortalidad (HR: 0,66; IC 95%: 0,54-0,81) que aquellos sin enfermedades autoinmunes (Tabla 4).

Tabla 3. Eventos durante el tratamiento anticoagulante

	Enfermedades autopinmunes		No enfermedades autoinmunes		Hazard ratio (IC95%)
	N	Eventos por 100 pacientes-año	N	Eventos por 100 pacientes-año	
Número de pacientes		1,800		69,825	
Recurrencias de TVP	28	1.85 (1.25-2.64)	993	1.90 (1.79-2.03)	0.97 (0.65-1.39)
Recurrencias de EP	18	1.17 (0.71-1.81)	855	1.63 (1.53-1.74)	0.72 (0.44-1.11)
Recurrencias de ETV	45	2.99 (2.21-3.97)	1,818	3.53 (3.37-3.69)	0.85 (0.62-1.13)
Sangrado mayor	71	4.65 (3.66-5.83)	1,982	3.78 (3.62-3.95)	1.23 (0.96-1.55)
Localización del sangrado					
Gastrointestinal	21	1.36 (0.87-2.05)	715	1.35 (1.26-1.46)	1.01 (0.64-1.52)
Intracraneal	8	0.52 (0.24-0.98)	380	0.72 (0.65-0.79)	0.72 (0.33-1.38)
Hematoma	19	1.23 (0.76-1.88)	366	0.69 (0.62-0.77)	1.77 (1.09-2.76)
Urinario	5	0.32 (0.12-0.71)	135	0.25 (0.21-0.30)	1.26 (0.46-2.86)
Retroperitoneal	8	0.52 (0.24-0.98)	128	0.24 (0.20-0.29)	2.13 (0.97-4.16)
Muerte	140	9.02 (7.61-10.6)	6,957	13.1 (12.8-13.4)	0.69 (0.58-0.81)
Causas de la muerte					
Embolia pulmonar	5	0.32 (0.12-0.71)	652	1.23 (1.14-1.33)	0.26 (0.10-0.58)
Embolia pulmonar inicial	3	0.19 (0.05-0.53)	512	0.97 (0.88-1.05)	0.20 (0.05-0.55)
Recurrencia de embolia pulmonar	2	0.13 (0.02-0.43)	140	0.26 (0.22-0.31)	0.49 (0.08-1.64)
Sangrado	7	0.45 (0.20-0.89)	384	0.72 (0.65-0.80)	0.62 (0.27-1.24)

Tabla 4. Análisis multivariable de recurrencias de ETV y hemorragia mayor durante el tratamiento anticoagulante.

	Recurrencias de ETV	Sangrado mayor
--	---------------------	----------------

	HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p
Características clínicas,				
Edad >65 años	0.71 (0.64-0.78)	<0.001	1.38 (1.22-1.57)	<0.001
Peso <75kg	1.15 (1.04-1.27)	0.005	-	-
Comorbilidades,				
EPOC	1.20 (1.04-1.39)	0.012	1.18 (1.03-1.35)	0.014
Sangrado mayor reciente	-	-	1.93 (1.56-2.39)	<0.001
Anemia	-	-	1.77 (1.60-1.95)	<0.001
Niveles de CrCl <60 mL/min	-	-	1.80 (1.60-2.02)	<0.001
Presentación inicial como,				
Embolia pulmonar	0.79 (0.72-0.87)	<0.001	1.29 (1.17-1.42)	<0.001
Factores de riesgo de VTE,				
Cáncer activo	2.09 (1.85-2.35)	<0.001	1.74 (1.54-1.97)	<0.001
Factores de riesgo transitorios	0.78 (0.69-0.90)	<0.001	1.23 (1.09-1.38)	0.001
ETV previa	1.23 (1.09-1.38)	0.001	-	-
Medicaciones concomitantes,				
Corticosteroides	-	-	1.46 (1.26-1.69)	<0.001
Enfermedades autoinmunes,				
Sí	0.93 (0.68-1.27)	0.632	1.07 (0.82-1.40)	0.612

Al analizar por separado a los pacientes de acuerdo con cada enfermedad autoinmune en concreto, se aprecian diferencias. Los pacientes con polimialgia reumática o arteritis de células gigantes eran mayores y más propensos a tener insuficiencia renal que aquellos con enfermedad de Crohn o lupus eritematoso sistémico. Además, los pacientes con polimialgia reumática, arteritis de células gigantes o lupus eritematoso sistémico tenían más tasas de uso concomitante de corticosteroides que aquellos con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Durante la anticoagulación, los pacientes con enfermedad de Crohn tuvieron las tasas más altas de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (6,5 eventos por 100 años-paciente) y aquellos con arteritis de células gigantes tuvieron las tasas más bajas (cero eventos). Por el contrario, los pacientes con arteritis de células gigantes tuvieron las tasas más altas de sangrado mayor (8,6 eventos por 100 años-paciente), 3 veces más altas (aunque no

estadísticamente significativo) que aquellos con colitis ulcerosa (2,4 hemorragias por 100 años-paciente) (Tabla 5).

Tabla 5. Tasas de recurrencias de ETV y eventos hemorrágicos mayores durante la anticoagulación, según trastornos autoinmunes específicos.

	Artritis reumatoide	Polimialgia reumática	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn	LES	Arteritis de la temporal
Número de pacientes	604	290	207	188	140	92
Características clínicas,						
Edad (años ± desviación estándar)	71±13	79±9.3‡	61±17‡	54±17‡	50±18‡	79±9.6‡
Sexo femenino	432 (71%)	204 (70%)	78 (38%)‡	71 (38%)‡	117 (84%)†	60 (65%)
Factores de riesgo,						
Inmovilidad ≥4 días	156 (26%)	68 (24%)	49 (24%)	45 (24%)	27 (19%)	25 (27%)
Cirugía	45 (7.5%)	17 (6.1%)	17 (8.3%)	25 (13%)*	14 (10%)	4 (4.3%)
Cáncer activo	81 (14%)	37 (13%)	23 (11%)	20 (11%)	8 (5.7%)†	13 (14%)
Uso de estrógenos	19 (3.2%)	8 (2.9%)	4 (2.0%)	11 (5.9%)	6 (4.3%)	1 (1.1%)
Ninguno de los anteriores	333 (56%)	166 (59%)	119 (58%)	95 (51%)	90 (64%)	56 (61%)
Comorbilidades,						
Sangrado reciente	11 (1.8%)	5 (1.8%)	14 (6.9%)†	3 (1.6%)	4 (2.9%)	3 (3.3%)
Anemia	248 (42%)	112 (40%)	91 (45%)	84 (45%)	80 (57%)‡	36 (39%)
Niveles de CrCl<60 mL/min	280 (47%)	178 (64%)‡	46 (23%)‡	40 (21%)‡	37 (26%)‡	63 (68%)‡
Medicaciones concomitantes,						
Corticoides	343 (57%)	202 (72%)‡	63 (31%)‡	55 (29%)‡	98 (70%)†	72 (78%)‡
AINES	159 (27%)	18 (6.4%)‡	17 (8.3%)‡	16 (8.5%)‡	14 (10%)‡	6 (6.5%)‡
Trombofilia,						
Anticuerpos antifosfolípidos	12 (2.0%)	2 (0.7%)	5 (2.5%)	6 (3.2%)	50 (36%)‡	0
Eventos,						
Recurrencias de ETV	2.1 (1.1-3.7)	1.1 (0.3-3.0)	1.8 (0.4-4.8)	6.5 (3.0-12)	4.8 (2.1-9.5)	0
Sangrado mayor	4.6 (3.0-6.9)	6.4 (3.8-9.9)	2.4 (0.8-5.8)	4.0 (1.5-8.8)	3.4 (1.3-7.6)	8.6 (3.8-17)

Estudio 2

Ya que en el anterior estudio se centro en el período durante el tratamiento anticoagulante, en éste se aborda el período posterior. En este trabajo se incluyen sujetos con enfermedad tromboembólica confirmada que hayan suspendido la anticoagulación y en los que se garantice un mínimo de 3 meses de seguimiento. Dado que el análisis se centra en aquellos sujetos que suspenden la anticoagulación, en ambos trabajos se excluyen del análisis los pacientes que la continúan por cualquier

razón (enfermedad tromboembólica previa a la inclusión en el registro o recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa).

En este estudio, las tasas se calculan dividiendo los eventos por el total de años de seguimiento. Las incidencias acumuladas se estiman teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte. Las estimaciones de riesgos específicos de cada causa se estiman mediante la regresión de Cox. Se ajusta por sexo y tipo de evento índice (provocado/asociado con cáncer/no provocado).

Después de excluir a los participantes de RIETE que no entraban al registro con un primer episodio de enfermedad tromboembólica venosa y de excluir a los participantes que recurren durante el uso de anticoagulantes, quedaron 51.913 participantes. De estos, más del 2 % tenía una enfermedad autoinmune. Las características iniciales se muestran en la tabla 6. Como se esperaba, hubo una proporción ligeramente mayor de mujeres en el grupo autoinmune y una proporción mayor de enfermedad tromboembólica venosa no provocada (idiopática).

Tabla 6. Características basales de los sujetos incluidos tras excluir a aquellos que recurren o presentan antecedente de trombosis anterior a la inclusión en el registro

	Enfermedades autoinmunes	No enfermedades autoinmunes
Número de pacientes	1,305	50,608
Enfermedad inflamatoria intestinal	275 (21%)	
Lupus eritematoso sistémico	97 (7%)	
Enfermedad de Behcet	18 (1%)	
Arteritis de la temporal	74 (6%)	
Otras vasculitis	148 (11%)	
Artritis reumatoide	459 (35%)	
Espondilitis anquilosante	42 (4%)	
Polimialgia reumática	225 (17%)	
Características clínicas		
Edad (años ± desviación estándar)	66 (17%)	68 (18)
Sexo masculino	477 (36%)	24,391 (48%)
Anticuerpos antifosfolípidos	11 (1%)	26 (0%)
Presentación inicial de la ETV		
Solo TVP	505 (39%)	20,491 (40%)
Embolia pulmonar*	800 (61%)	30,117 (60%)
Tipo de ETV		
No provocada	742 (57%)	23,021 (45%)

Cáncer activo	143 (11%)	11,117 (22%)
Otros factores de riesgo	420 (32%)	16,470 (33%)
*Con o sin TVP		

La mediana de seguimiento en toda la cohorte fue de 161 días, con tres cuartas partes censuradas después de 335 días y con un seguimiento solo un poco más prolongado para los participantes con enfermedades autoinmunes (mediana 181 días, tercer cuartil 371 días). Las tasas considerando todo el seguimiento y solo el seguimiento temprano se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa según el tiempo de seguimiento

	Eventos	Años de seguimiento	Tasa (/100 años)
Total seguimiento disponible			
Enfermedades Autoinmunes	77	1,179	6.5 (5.2-8.1)
No enfermedades autoinmunes	2,204	42,813	5.1 (4.9-5.4)
Solo primeros 2 años			
Enfermedades Autoinmunes	64	954	6.7 (5.3-8.5)
No enfermedades autoinmunes	1,691	33,463	5.1 (4.8-5.3)
Solo primer año			
Enfermedades Autoinmunes	44	724	6.1 (4.6-8.1)
No enfermedades autoinmunes	1,337	25829	5.2 (4.9-5.5)

Las gráficas de incidencia acumulada se muestran en la figura 2, que muestran la incidencia acumulada general y las incidencias acumuladas estratificadas por sexo y dentro del estrato de enfermedad tromboembólica venosa idiopática. En el análisis general, las tasas de incidencia acumulada a los 1, 2 y 5 años fueron del 5,8 %, 12,5 % y 26,5 % para los sujetos con enfermedades autoinmunes y del 4,8 %, 9,0 % y 22,1 % para los sujetos sin enfermedades autoinmunes. El análisis estratificado por sexo demostró que las mujeres con enfermedades autoinmunes tenían un riesgo

particularmente mayor de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en comparación con otros estratos.

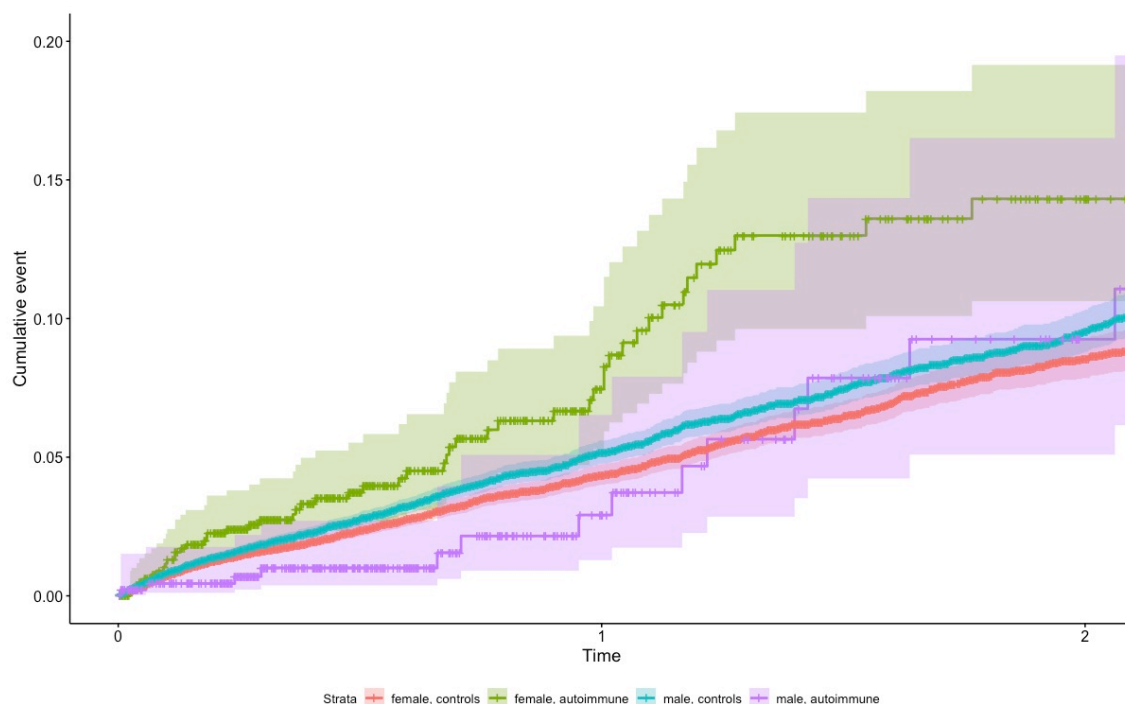


Figura 7. Gráfica de incidencia acumulada. En verde mujeres autoinmunes y en rojo mujeres controles, en violeta hombres autoinmunes y en azul hombres controles.

La Tabla 8 muestra los resultados de la regresión de Cox. Se aprecia un riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa aproximadamente un 30-40 % mayor tras el ajuste por sexo y tipo de evento índice. Sin embargo, si se limita el análisis a solo el primer año de seguimiento, esta asociación se atenúa hasta un Hazard Ratio de 20 %.

Tabla 8. Resultados de la regresión de Cox

	HR no ajustado (IC95%)	HR ajustado (IC95%)
Total seguimiento disponible	1.29 (1.03-1.62)	1.33 (1.06-1.67)
Solo primeros 2 años	1.34 (1.04-1.72)	1.37 (1.06-1.76)
Solo primer año	1.18 (0.88-1.60)	1.22 (0.91-1.65)

*Ajustado por sexo y por ETV provocada/no provocada

En este trabajo se estudian todos los sujetos con enfermedad tromboembólica venosa durante un año (2008) del Hospital Reina Sofía de Tudela. Se estudia tanto el período bajo tratamiento anticoagulante tanto el posterior (seguimiento 10 años).

Inicialmente, se comparan las características basales y los eventos (recurrencia, hemorragia y mortalidad) entre los dos grupos usando test Chi cuadrado o test de Fisher para las variables categóricas y test T o test U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. En el análisis multivariante, se incluyen las variables con un p-valor <0.2 en el análisis univariante. Finalmente, se eliminan del modelo las variables no significativas consideradas no relevantes clínicamente y cuya exclusión del modelo no resulta en un cambio en el resto de estimaciones.

De los 222 pacientes reclutados durante el año 2008 en el Hospital Reina Sofía de Tudela, 19 (8,55%) tenían una enfermedad autoinmune: Arteritis de la temporal 4, lupus eritematoso sistémico 4, Artritis reumatoide 4, Enfermedad inflamatoria intestinal 3, Polimialgia reumática 2, Enfermedad de Behcet 1 y polimiositis 1.

En la tabla 9 se comparan las características demográficas y clínicas de ambos grupos sin que se observen grandes diferencias. Aunque no hubo diferencias significativas, el grupo de enfermos con enfermedades autoinmunes era 2,8 años mayor y predominantemente femenino. La presencia de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar fue similar en ambos grupos, así como las comorbilidades estudiadas (EPOC, comorbilidad renal o cardíaca). En cuanto a los factores de riesgo predisponentes para trombosis encontramos mayor presencia de enfermedad tromboembólica venosa idiopática y de anticuerpos antifosfolípidos en el grupo enfermedades autoinmunes.

Tabla 9. Comparativa entre pacientes con y sin enfermedad autoinmune

Variable	Categoría	No enfermedad autoinmune (n=203)	Sí enfermedad autoinmune (n=19)	OR (IC95%)	p-valor
Edad ⁺	Media (sd)	71.6 (15.2)	74.4 (8.0)	2.9 (-4.1-9.8)	0.419 ¹
Sexo	Mujer	121 (52.6%)	13 (68.4%)		
	Hombre	109 (47.4%)	6 (31.6%)	0.51 (0.19-1.40)	0.184 ²
TVP	No	84 (36.5%)	8 (42.1%)		
	Sí	146 (63.5%)	11 (57.9%)	0.79 (0.31-2.04)	0.628 ²
TEP	No	105 (45.7%)	8 (42.1%)		
	Sí	125 (54.3%)	11 (57.9%)	1.16 (0.49-2.98)	0.765 ²
EPOC	No	179 (77.8%)	15 (78.9%)		

	Sí	51 (22.2%)	4 (21.1%)	0.94 (0.30-2.94)	1.0 ³
HEART	No	152 (66.1%)	13 (68.4%)		
	Sí	78 (33.9%)	6 (31.6%)	0.90 (0.33-2.46)	0.836 ²
ERC	No	181 (78.7%)	15 (78.9%)		
	Sí	49 (21.3%)	4 (21.1%)	0.98 (0.31-3.10)	1.0 ³
APETV	No	205 (89.1%)	19 (100.0%)		
	Sí	25 (10.9%)	0 (0.0%)		0.232 ³
Inmovilidad	No	152 (66.1%)	14 (73.7%)		
	Sí	78 (33.9%)	5 (26.3%)	0.70 (0.24-2.00)	0.500 ²
Cirugía	No	205 (89.1%)	18 (94.7%)		
	Sí	25 (10.9%)	1 (5.3%)	0.47 (0.06-3.56)	0.702 ²
Cáncer	No	193 (83.9%)	18 (94.7%)		
	Sí	37 (16.1%)	1 (5.3%)	0.29 (0.04-2.24)	0.323 ³
Estrógenos	No	114 (94.2%)	13 (100.0%)		
	Sí	7 (5.8%)	0 (0.0%)		1.0 ³
Embarazo	No	120 (99.2%)	13 (100.0%)		
	Sí	1 (0.8%)	0 (0.0%)		1.0 ³
Idiopático	No	164 (71.3%)	7 (36.8%)		
	Sí	66 (28.7%)	12 (63.2%)	4.26 (1.61-11.3)	0.002 ²
Antifosfolípidos	No	229 (100.0%)	17 (89.5%)		
	Sí	0 (0.0%)	2 (10.5%)		0.006 ³
Duración	Mediana (RIQ)	180.0 (945.0)	215.0 (962.0)		0.444 ⁴
Heparinas	No	174 (75.7%)	15 (78.9%)		
	Sí	56 (24.3%)	4 (21.1%)	0.83 (0.26-2.60)	1.0 ³
Antivitk	No	56 (24.3%)	2 (10.5%)		
	Sí	174 (75.7%)	17 (89.5%)	2.74 (0.61-12.2)	0.259 ³
Nacos	No	214 (93.0%)	19 (100.0%)		
	Sí	16 (7.0%)	0 (0.0%)		0.619 ³
Recurrencias	No	194 (84.3%)	10 (52.6%)		
	Sí	36 (15.7%)	9 (47.4%)	4.85 (1.84-12.8)	0.002 ³
Hemorragias	No	207 (90.0%)	17 (89.5%)		
	Sí	23 (10.0%)	2 (10.5%)	1.06 (0.23-4.88)	1.0 ³
Muerte	No	161 (70.0%)	13 (68.4%)		
	Sí	69 (30.0%)	6 (31.6%)	1.08 (0.3-92.95)	0.885 ²

Sin que se llegase a detectar significación estadística, los pacientes con enfermedades autoinmunes recibieron de media 35 días más de tratamiento anticoagulante. El uso de heparinas, fármacos anti vitamina K y ACOD fue similar en ambos grupos.

Durante el curso del tratamiento, ambos grupos presentaron similar tasa de hemorragias Odds Ratio (OR): 1.06 (IC95% 0.23-4.88; p 1.0) y de mortalidad 1.08 (IC95%: 0.39-2.95; p 0.885). El análisis de recurrencias, sin embargo, encontró más recurrencias, OR 4.85 (IC95%: 1.84-12.8; p 0.002) en los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Ajustando por el resto de variables (Tabla 10), solamente se observa un efecto significativo de la enfermedad autoinmune en recurrencia, con 4 veces más riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa OR 3.96 (IC95%:1.38-11.3). En mortalidad se observa un efecto relevante, pero no llega a ser estadísticamente significativo OR 2.80 (IC95%: 0.81-9.73) y no se observó diferencia en hemorragia OR 1.58 (IC95%: 0.32-7.79).

Tabla 10. Análisis multivariable de recurrencia, hemorragia y mortalidad

Variable	Recurrencia	Hemorragia	Mortalidad
EAS	3.96 (1.38-11.3)	1.58 (0.32-7.79)	2.80 (0.81-9.73)
Edad (años)	1.01 (0.98-1.03)	1.07 (1.02-1.12)	1.07 (1.03-1.11)
TVP	-	-	0.48 (0.19-1.21)
TEP	1.57 (0.76-3.22)	-	0.89 (0.34-2.31)
EPOC	-	1.76 (0.69-4.59)	3.02 (1.30-7.00)
HEART	1.69 (0.80-3.58)	-	2.01 (0.88-4.57)
ERC	-	-	1.63 (0.68-3.87)
Inmovilidad	0.50 (0.18-1.42)	-	-
APETV	-	4.89 (1.51-15.8)	-
Cáncer	0.73 (0.19-2.79)	1.00 (0.27-3.72)	3.33 (1.17-9.50)
Idiopático	1.13 (0.43-3.00)	-	0.43 (0.17-1.07)
Duración (100 unidades)	0.97 (0.94-1.00)	-	1.01 (0.98-1.04)
Heparinas	-	-	1.04 (0.23-4.64)
Antivitk	2.92 (0.97-8.82)	-	0.06 (0.01-0.25)
Nacos	-	3.67 (0.93-14.5)	-

No se observan factores asociados de manera estadísticamente significativa con recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa. Sin embargo, la variable Antivitk muestra un efecto relevante cercano a la significación estadística, con casi tres veces más riesgo OR 2.92 (IC95%: 0.97-8.82) y también la variable duración OR 0.97 (IC95%: 0.94-1.00).

En el caso de hemorragia, la edad y APETV aparecen como factores de riesgo. La variable APETV multiplica por 5 el riesgo de hemorragia y por cada año de más, el riesgo aumenta en un 7% OR 1.07 (IC95%: 1.02- 1.12). En cuanto a mortalidad, se asocian de manera significativa las variables edad, EPOC, Cáncer y Antivitk.

Estudio 4

Se realiza una revisión de la literatura empleándose varias bases de datos (PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Scopus y WoS) utilizándose la terminología combinada de búsqueda: “venous thromboembolism”, “thrombosis”, “autoimmune diseases” y “autoimmune disorders”.

Estudio 5

El artículo 5 contempla tanto el período durante el tratamiento anticoagulante como el seguimiento posterior tras suspenderlo. Para el análisis de la población bajo tratamiento anticoagulante se incluyen todos los sujetos del RIETE con enfermedades autoinmunes y enfermedad tromboembólica. Para el análisis del período posterior, se incluyen solo aquellos que suspenden la anticoagulación.

Las variables categóricas se informan como porcentajes y se comparan mediante la prueba de Chi-cuadrado (bilateral) y la prueba exacta de Fisher (bilateral). Las variables continuas se informan como media y desviación estándar (o mediana con rango intercuartílico, si no se distribuyen normalmente), y se comparan mediante la prueba T de Student. Analizamos los resultados con el método de “tiempo hasta el evento” por separado para el período de anticoagulación y para el período posterior a la interrupción de la anticoagulación. Para cada categoría de exposición al tratamiento, se calcula la proporción de pacientes que desarrollan eventos. La exposición al tratamiento se trata como una variable dependiente del tiempo. Para el análisis durante el período de anticoagulación, el tiempo cero es la fecha del evento de enfermedad tromboembólica venosa estudiado y la censura el momento del último seguimiento o el cese de la anticoagulación. Para el análisis después de suspender la anticoagulación, el tiempo cero es la fecha de retirada de tratamiento anticoagulante y la censura el momento del último seguimiento

Desde marzo de 2001 hasta agosto de 2021, hubo 3.069 pacientes con una enfermedad autoinmune en RIETE: artritis reumatoide 967, polimialgia reumática 485, colitis ulcerosa 362, enfermedad de Crohn 314, lupus eritematoso sistémico 236, arteritis de células gigantes 152, espondilitis anquilosante 116, enfermedad de Behcet 67 y otras vasculitis 370. La edad media fue de 67 ± 17 años, el 61% eran mujeres, el 50% se presentó inicialmente como embolia pulmonar (con o sin enfermedad tromboembólica venosa concomitante) y el 50% como trombosis venosa profunda aislada. En general,

el 10 % tenía cáncer activo, el 26 % presentaba inmovilidad reciente, el 7,6 % cirugía reciente, el 3,8 % usaba estrógenos y el 0,5 % estaba embarazada. Los 1.759 pacientes restantes (57 %) tenían enfermedad tromboembólica venosa no provocada. Durante la anticoagulación (mediana, 183 días; rango intercuartílico: 101-364 días), 10 pacientes (0,3 %) fallecieron por embolia pulmonar, 76 desarrollaron recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (embolia pulmonar recurrente 33, trombosis venosa profunda recurrente 43) y 124 (0,4 %) sufrió un sangrado mayor (hemorragia fatal, 13).

- Pacientes que suspenden el tratamiento anticoagulante

1061 pacientes (35 %) interrumpieron el tratamiento anticoagulante y se incluyeron en el estudio actual. La anticoagulación se suspende en 64 pacientes que sufrieron hemorragias mayores durante el tratamiento y en 11 pacientes que tuvieron recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa. La anticoagulación se reinició en 47 pacientes que sufrieron sangrado mayor durante la anticoagulación. Los pacientes que interrumpieron la anticoagulación tenían menores porcentajes de cáncer activo (2,3 % frente a 14 %) o enfermedad tromboembólica venosa idiopática (23 % frente a 76 %) que aquellos que no la interrumpieron, y más probabilidades de tener factores de riesgo transitorios de enfermedad tromboembólica venosa (75 % frente a 26%) (Tabla 11). La edad media fue similar. En el grupo a estudio, la presentación inicial como embolia pulmonar fue menos frecuente (42 % frente a 54 %) y tenían más anemia (49 % frente a 42 %) e insuficiencia renal (42 % frente a 38 %) al inicio del estudio (Tabla 12).

Tabla 11. Características basales del grupo que suspende la anticoagulación y del grupo que no la suspende

	N	Edad media	Sexo femenino	Cáncer activo	Factores de riesgo transitorios	ETV idiopático
Pacientes que suspenden la anticoagulación						
Total	1,061	67±17	687 (65%)	24 (2.3%)	795 (75%)	242 (23%)
Artritis reumatoide	321	71±13	249 (78%)	7 (2.2%)	232 (72%)	82 (26%)
Polimialgia reumática	159	80±8.0	103 (65%)	6 (3.8%)	108 (68%)	45 (28%)
Colitis ulcerosa	134	59±17	60 (45%)	4 (3.0%)	111 (83%)	19 (14%)
Enfermedad de Crohn	111	54±19	40 (36%)	1 (0.9%)	88 (79%)	22 (20%)
Lupus eritematoso sistémico	82	52±14	67 (82%)	2 (2.4%)	65 (79%)	15 (18%)
Arteritis de la temporal	58	81±6.8	40 (69%)	1 (1.7%)	37 (64%)	20 (34%)
Espondilitis anquilosante	39	59±13	11 (28%)	0	32 (82%)	7 (18%)
Behcet	17	41±13	10 (59%)	0	13 (76%)	4 (24%)
Otras vasculitis	140	68±14	107 (76%)	3 (2.1%)	109 (78%)	28 (20%)
Pacientes que no suspenden la anticoagulación						

Total	2,008	67±17	1,201 (60%)	284 (14%)	515 (26%)	1,517 (76%)
Artritis reumatoide	646	71±13	443 (69%)	91 (14%)	190 (29%)	463 (72%)
Polimialgia reumática	326	80±8.3	228 (70%)	43 (13%)	96 (29%)	236 (72%)
Colitis ulcerosa	228	62±17	88 (39%)	40 (18%)	42 (18%)	190 (83%)
Enfermedad de Crohn	203	55±17	78 (38%)	27 (13%)	58 (29%)	146 (72%)
Lupus eritematoso sistémico	154	51±17	124 (81%)	13 (8.4%)	18 (12%)	138 (90%)
Arteritis de la temporal	94	78±9.0	57 (61%)	14 (15%)	30 (32%)	65 (69%)
Espondilitis anquilosante	77	62±12	17 (22%)	19 (25%)	20 (26%)	57 (74%)
Behcet	50	41±13	13 (26%)	1 (2.0%)	2 (4.0%)	48 (96%)
Otras vasculitis	230	67±15	153 (67%)	36 (16%)	59 (26%)	174 (76%)

	Embolia pulmonar	Anemia	Niveles de CrCl <60 mL/min	Corticoides	AINES
Pacientes que suspenden la anticoagulación (n=1,061)					
Total	443 (42%)	519 (49%)	447 (42%)	554 (55%)	177 (18%)
Artritis reumatoide	136 (42%)	156 (49%)	161 (50%)	184 (60%)	82 (27%)
Polimialgia reumática	88 (55%)	70 (44%)	101 (64%)	106 (69%)	19 (13%)
Colitis ulcerosa	57 (43%)	60 (45%)	25 (19%)	44 (35%)	9 (7.3%)
Enfermedad de Crohn	37 (33%)	55 (50%)	22 (20%)	36 (33%)	11 (10%)
Lupus eritematoso sistémico	22 (27%)	54 (66%)	18 (22%)	54 (71%)	13 (18%)
Arteritis de la temporal	33 (57%)	26 (45%)	38 (66%)	42 (75%)	4 (7.4%)
Espondilitis anquilosante	16 (41%)	16 (41%)	12 (31%)	13 (36%)	19 (53%)
Behcet	4 (24%)	7 (41%)	2 (12%)	4 (24%)	2 (12%)
Otras vasculitis	50 (36%)	75 (54%)	68 (49%)	71 (53%)	18 (14%)
Pacientes que no suspenden la anticoagulación (n=2,008)					
Total	1,087 (54%)	838 (42%)	754 (38%)	1,017 (51%)	279 (14%)
Artritis reumatoide	372 (58%)	270 (42%)	261 (40%)	368 (57%)	139 (22%)
Polimialgia reumática	191 (59%)	128 (39%)	214 (66%)	221 (68%)	28 (8.6%)
Colitis ulcerosa	122 (54%)	95 (42%)	50 (22%)	60 (26%)	18 (7.9%)
Enfermedad de Crohn	96 (47%)	84 (41%)	32 (16%)	60 (30%)	20 (9.9%)
Lupus eritematoso sistémico	72 (47%)	71 (46%)	32 (21%)	100 (65%)	13 (8.4%)
Arteritis de la temporal	57 (61%)	37 (39%)	61 (65%)	70 (74%)	10 (11%)
Espondilitis anquilosante	44 (57%)	28 (36%)	10 (13%)	11 (14%)	23 (30%)
Behcet	10 (20%)	20 (40%)	3 (6.0%)	20 (40%)	4 (8.0%)
Otras vasculitis	123 (53%)	105 (46%)	91 (40%)	107 (47%)	24 (10%)

Tabla 12. Factores de riesgo para sangrado mayor en las dos poblaciones

Los pacientes con arteritis de células gigantes fueron los de mayor edad (edad media, 80±8,0 años) y los de Behcet los más jóvenes (41±13 años). También hubo diferencias en la proporción de pacientes que se presentaron inicialmente como embolia de pulmón

(55 % en polimialgia reumática frente a 24 % en Behcet), presentaban anemia (66 % en lupus eritematoso sistémico frente a 41 % en espondilitis anquilosante), insuficiencia renal (66 % en arteritis de células gigantes vs 12% en Behcet), uso concomitante de corticoides (75% en arteritis de células gigantes o lupus eritematoso sistémico vs 24% en Behcet) o AINE (53% en espondilitis anquilosante vs 7,3% en colitis ulcerosa) (Tabla 12). La mayoría de los pacientes (89 %) recibieron como tratamiento inicial heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero hubo algunas diferencias en la proporción de pacientes que recibieron tratamiento a largo plazo con antagonistas de la vitamina K (59 % en arteritis de células gigantes frente a 40 % en colitis ulcerosa), HBPM (46% en colitis ulcerosa vs 30% en artritis reumatoide) o anticoagulantes orales directos: 13% en colitis ulcerosa vs ninguno en Behcet (Tabla 13).

	Tratamiento inicial			Tratamiento a largo plazo		
	HBPM	H no fraccionada	NACOS	Anti vitamina K	HBPM	NACOS
Número de pacientes	949 (89%)	45 (4.2%)	29 (2.7%)	552 (52%)	378 (36%)	88 (8.3%)
Artritis reumatoide	292 (91%)	5 (1.6%)	7 (2.2%)	185 (58%)	95 (30%)	23 (7.2%)
Polimialgia reumática	145 (91%)	6 (3.8%)	4 (2.5%)	92 (58%)	51 (32%)	9 (5.7%)
Colitis ulcerosa	114 (85%)	10 (7.5%)	6 (4.5%)	53 (40%)	61 (46%)	17 (13%)
Enfermedad de Crohn	98 (88%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	51 (46%)	45 (41%)	13 (12%)
Lupus eritematoso sistémico	71 (87%)	7 (8.5%)	2 (2.4%)	44 (54%)	30 (37%)	5 (6.1%)
Arteritis de la temporal	53 (91%)	3 (5.2%)	0	34 (59%)	21 (36%)	2 (3.4%)
Espondilitis anquilosante	35 (90%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	17 (44%)	15 (38%)	5 (13%)
Behcet	16 (94%)	0	0	9 (53%)	7 (41%)	0
Otras vasculitis	125 (89%)	7 (5.0%)	5 (3.6%)	67 (48%)	53 (38%)	14 (10%)

Tabla 13. Tratamientos recibidos en sujetos que suspenden la anticoagulación

Después de suspender el tratamiento anticoagulante (mediana, 190 días; IQR: 59-528), 112 pacientes desarrollaron recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa sintomáticas (embolia pulmonar recurrente 47, trombosis venosa profunda recurrente 65) y 16 sufrieron sangrado mayor. De estos, 3 pacientes fallecieron por embolia pulmonar recurrente y 2 pacientes fallecieron por sangrado.

- Sangrado mayor durante la anticoagulación versus recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa tras suspender la anticoagulación

Tabla 14. Tasas de sangrado mayor durante el tratamiento anticoagulante y de recurrencias de ETV al suspenderlo expresado en eventos por 100 pacientes-año (IC 95%)

	Sangrado mayor durante la anticoagulación			Recurrencias de ETV tras suspender la anticoagulación		
	N	Mediana de días (IQR)	Eventos por 100 Pacientes-año	N	Mediana de días (IQR)	Eventos por 100 Pacientes-año
<i>Todos los pacientes</i>	64	183 (102-281)	9.10 (7.07-11.5)	112	190 (59-528)	9.81 (8.12-11.8)
Artritis reumatoide	17	184 (101-301)	7.77 (4.68-12.2)	39	182 (55-468)	12.7 (9.13-17.1)
Polimialgia reumática	13	190 (111-299)	12.6 (7.03-21.1)	21	193 (59-505)	14.1 (9.00-21.3)
Colitis ulcerosa	4	173 (95-239)	5.40 (1.72-13.0)	13	174 (76-568)	8.44 (4.69-14.1)
Enfermedad de Crohn	5	159 (95-257)	7.52 (2.76-16.7)	11	164 (52-644)	9.03 (4.75-15.7)
Lupus eritematoso sistémico	6	187 (97-314)	10.0 (4.07-20.9)	4	180 (32-773)	3.62 (1.15-8.74)
Arteritis de la temporal	3	201 (135-329)	5.67 (1.44-15.4)	3	196 (54-585)	4.67 (1.19-12.7)
Espondilitis anquilosante	4	200 (114-377)	10.9 (3.47-26.3)	3	319 (44-722)	4.69 (1.19-12.8)
Behcet	0	200 (97-317)	-	0	130 (73-362)	-
Otras vasculitis	12	179 (106-243)	15.3 (8.30-26.0)	18	211 (70-647)	11.5 (7.06-17.9)

Durante el curso de la anticoagulación (mediana, 183 días), 64 pacientes sufrieron hemorragias importantes (9,10 por 100 años-paciente; IC95%: 7,07-11,5). Tras su suspensión (mediana, 190 días), 112 pacientes desarrollaron recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (9,81 por 100 años-paciente; IC95%: 8,12-11,8). Durante el tratamiento anticoagulante, los pacientes con otras vasculitis (15,3 eventos por 100 paciente-año), polimialgia reumática o espondilitis anquilosante tuvieron las tasas más altas de hemorragia mayor, mientras que ningún paciente con Behcet sangró (Tabla 14). Después de su interrupción, los pacientes con polimialgia reumática o artritis reumatoide tuvieron las tasas de incidencia más altas de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (14,1 y 12,7 eventos por 100 años-paciente, respectivamente), mientras que ningún paciente con Behcet recurrió. En la mayoría de los subgrupos de pacientes, las tasas de incidencia de hemorragia mayor durante la anticoagulación fueron similares a las tasas de incidencia de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa después de su interrupción. Sin embargo, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (10,0 hemorragias graves [IC 95%: 4,07-20,9] frente a 3,62 recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa [IC 95%: 1,15-8,74]) o con espondilitis anquilosante (10,9 hemorragias graves [IC 95%: 3,47-26,3] frente a 4,69 recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa [IC del 95 %: 1,19-12,8]), las tasas de incidencia de hemorragia mayor durante la anticoagulación fueron más del doble que

las tasas de incidencia de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa después de su interrupción.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados, obtenidos tras el análisis de una gran serie de enfermos con enfermedad tromboembólica venosa, revelan que 1 de cada 40 sujetos (2,5%) tiene una enfermedad autoinmune. Tras la comparativa inicial realizada en el primer artículo, encontramos que estos enfermos eran 2 años mayores, más frecuentemente mujeres y más propensos a sufrir insuficiencia renal o anemia al diagnóstico que los enfermos sin enfermedades autoinmunes. Además, se detectaron mayores tasas de uso concomitante de esteroides y AINES, como era de esperar. Esto es importante ya que la insuficiencia renal, la anemia o el uso concomitante de esteroides incrementa el riesgo de sangrado mayor.³²⁻³⁶ Sin embargo, no encontramos diferencias en el riesgo de sangrado mayor o recurrencias entre pacientes con o sin enfermedades autoinmunes durante el tratamiento anticoagulante.

Tras analizar por separado los sujetos de acuerdo con cada enfermedad autoinmune, observamos que las tasas de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y las de sangrado mayor eran similares en la mayoría de subgrupos salvo en sujetos con polimialgia reumática o arteritis de células gigantes, donde la tasa de sangrados mayores superó con creces la tasa de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa. Creemos que esto pudo ser debido a la elevada cantidad de sujetos con polimialgia reumática o arteritis de células gigantes que tenían insuficiencia renal y tomaban esteroides en nuestra cohorte. Tanto la edad como la toma de esteroides son factores de riesgo clásicos de sangrado. Por otro lado, los pacientes con enfermedad de Crohn tuvieron la tasa más alta de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (6,5 eventos por 100 años-paciente), 6 veces mayor que aquellos con polimialgia reumática (1,1 por 100 años-paciente). Sea cual sea la razón de estas diferencias (aunque no estadísticamente significativas), nuestros hallazgos revelan que en pacientes con algunos trastornos autoinmunes (concretamente, en arteritis de células gigantes o polimialgia reumática), las tasas de sangrado mayor superaron claramente las de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa, mientras que, en otros subgrupos, ambos resultados fueron más equilibrados. Se necesitan más estudios para confirmar estos datos, pero, mientras tanto, nuestros hallazgos sugieren que debemos ser cautelosos a la hora de prescribir tratamiento anticoagulante a pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que tienen algunos trastornos autoinmunes.

En nuestro análisis, también encontramos que los pacientes con trastornos autoinmunes tenían un menor riesgo de morir durante el tratamiento con anticoagulantes que aquellos

sin trastornos autoinmunes. Este fue otro hallazgo inesperado ya que tanto la anemia como la insuficiencia renal aumentan el riesgo de muerte. Presumimos que la menor proporción de pacientes con trastornos autoinmunes que tenían cáncer podría haber influido en la menor mortalidad detectada, pero el análisis multivariable mostró que este menor riesgo persistió después de ajustar por una serie de posibles factores de confusión, incluido el cáncer. No tenemos una explicación para este hallazgo inesperado. Curiosamente, el riesgo de mortalidad relacionado con la embolia de pulmón fue menor en los pacientes con trastornos autoinmunes que en los que no los tenían.

Este estudio tiene una serie de posibles limitaciones. En primer lugar, no se trata de un ensayo aleatorizado sino de un estudio observacional, aunque el número de pacientes incluidos es elevado. En segundo lugar, en RIETE no se recopila información sobre el uso de corticoides o AINE a lo largo del tiempo. Sin embargo, dado que la anticoagulación no es una contraindicación para suspender estos fármacos, podemos suponer (con limitaciones) que la mayoría de los pacientes continuaron con ellos. En tercer lugar, el tratamiento varió en función del centro. En cuarto lugar, los pacientes de la base de datos RIETE fueron seleccionados en varios países diferentes y la variabilidad de las prácticas en diferentes países podría afectar potencialmente los resultados del estudio. En quinto lugar, una gran cantidad de profesionales reclutó pacientes en el registro, lo que pudo dar lugar a posibles inexactitudes en los datos informados.

Para concluir, en este primer trabajo se evidenció que, durante el tratamiento anticoagulante, los pacientes con trastornos autoinmunes en nuestra cohorte tuvieron tasas similares de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa o hemorragia mayor que los que no los tenían. Quedaba entonces como posible área de investigación futura, la profundización en el escenario subsiguiente, en el período que sigue a la suspensión del tratamiento anticoagulante. La siguiente conclusión a destacar que se derivó del primer estudio fue la existencia de diferencias evidentes en el comportamiento de la enfermedad tromboembólica venosa entre los subgrupos de pacientes con trastornos autoinmunes. Este aspecto, que transcurre paralelo a la idea de que las enfermedades autoinmunes presentan un comportamiento clínico heterogéneo a cualquier nivel, quedó claro que debía ser investigado en un futuro próximo. Llegados a este punto, empezó a ser más nítido el objetivo que se deriva de estas reflexiones y que no es otro que profundizar en el estudio de la duración del tratamiento anticoagulante.

Como he explicado en la sección “presentación de trabajos y unidad temática”, tras este trabajo inicial en el que se realiza una comparativa general del comportamiento de la enfermedad tromboembólica venosa durante el tratamiento anticoagulante entre enfermos con enfermedades autoinmunes y sin ellas, quedan claras dos líneas a seguir. Una de ellas es investigar lo que ocurre una vez suspendido el tratamiento anticoagulante, en cuanto a enfermedad tromboembólica se refiere. La otra es asumir la heterogeneidad de las enfermedades autoinmunes en el comportamiento de enfermedad tromboembólica venosa y realizar una comparativa directa entre las diferentes enfermedades autoinmunes.

Vistos los resultados del segundo artículo, los resultados sugieren que los participantes que padecen una enfermedad autoinmune identificada tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso recurrente que los participantes que no padecen estas enfermedades. Merece la pena señalar que este es el primer estudio que produce un análisis tan a gran escala de enfermedad tromboembólica recurrente en sujetos con enfermedades autoinmunes hasta la fecha. De hecho, los estudios previos encaminados a investigar el comportamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en enfermedades autoinmunes solo se han realizado en enfermedad inflamatoria intestinal, 116 pacientes y enfermedad de Behcet, 296 pacientes.³⁷⁻³⁹

La principal limitación de este trabajo tiene que ver con el hecho de que el registro no fue diseñado para evaluar las recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa. El escueto período de seguimiento (tres cuartas partes de los participantes fueron censurados antes del año de seguimiento) cuestiona la validez de las estimaciones inferidas después de este punto en el tiempo. Modificamos los análisis en consecuencia para reflejarlo. Además, teniendo en cuenta las altas tasas de censura, existe una duda razonable de que exista un sesgo derivado de las diferentes pérdidas entre grupos en el seguimiento. En este supuesto que estudiamos, es plausible pensar que, dada la naturaleza crónica de las enfermedades autoinmunes, estos participantes puedan ser seguidos en el mismo centro por un reumatólogo, mientras que este puede no ser el caso para otros participantes sin enfermedad autoinmune. Esto, ulteriormente, puede conducir a un sesgo de detección en estos participantes. Sin embargo, la dirección de este sesgo aún no está clara: los participantes con enfermedades autoinmunes pueden tener un numerador (eventos informados) y un denominador (tiempo de seguimiento) aumentados. Limitar el tiempo de seguimiento a 1 año atenuó el riesgo de recurrencia detectado en el grupo de enfermedades autoinmunes. Esto sugiere que lo que se produjo en realidad fue una sobreestimación del riesgo relativo de recurrencias de enfermedad tromboembólica. Aunque los resultados siguen la dirección esperada del

efecto (los participantes con enfermedad autoinmune tendrían un mayor riesgo de recurrencia), los resultados deben interpretarse con precaución.

Este estudio subraya lo complicado que es investigar el riesgo de recurrencias de enfermedad tromboembólica en subgrupos de pacientes. Por un lado, existen estudios de cohortes encaminados a abordar el tema de las recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa, como es el estudio AUREC en Austria, pero la cantidad de sujetos con enfermedades autoinmunes incluidas en ellos es tan baja que los hace insuficientes para extraer conclusiones.⁴⁰ Por otro lado, dentro de cualquier cohorte dedicada al estudio de una sola enfermedad autoinmune, solo podemos esperar que una pequeña minoría haya sufrido enfermedad tromboembólica venosa. Esto implica que el camino a seguir es usar conjuntos de datos más grandes, como por ejemplo datos derivados de la recopilación rutinaria realizada por médicos de cabecera. Conocemos un estudio que recopiló tendencias generales de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa utilizando la base de datos de registros de médicos de cabecera en el Reino Unido.⁴¹

Como conclusión, este estudio sugiere un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica recurrente en pacientes que padecen enfermedades autoinmunes, especialmente en mujeres. Sin embargo, varias limitaciones impiden sacar conclusiones sólidas y se necesitan futuros estudios a gran escala que utilicen datos recopilados de forma rutinaria para obtener estimaciones más seguras.

Volviendo a la línea argumental del compendio de publicaciones, la siguiente cuestión a estudio es la comparativa entre las diferentes enfermedades autoinmunes. Una vez revisados los resultados del estudio que da pie al artículo número 5, obtenidos de una gran serie de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y trastornos autoinmunes, encontramos que, durante el curso de la anticoagulación, las tasas de incidencia de hemorragia mayor fueron más altas que las tasas de incidencia de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (124 vs. 76 eventos). Además, las tasas de incidencia de hemorragia mortal fueron similares a las tasas de incidencia de embolia de pulmón mortal (13 frente a 10 muertes). Después de su interrupción, las tasas de incidencia de hemorragia mayor fueron mucho más bajas que las tasas de incidencia de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (16 frente a 112 eventos), pero las tasas de incidencia de hemorragia fatal y embolia de pulmón fatal fueron similares (2 frente a 3 muertes). Por lo tanto, no se debe subestimar la relevancia clínica de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con trastornos autoinmunes, y la duración óptima de la terapia anticoagulante debe considerarse un

desafío importante. En nuestra cohorte, la decisión de suspender la anticoagulación se debió principalmente a la existencia de factores de riesgo transitorios o permanentes de enfermedad tromboembólica venosa y la aparición de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa o sangrado mayor durante la anticoagulación. Pero también observamos algunas diferencias en los resultados entre pacientes con diferentes trastornos autoinmunes que merecen nuestra atención.

Las tasas de incidencia de hemorragia mayor durante la anticoagulación y recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa después de su interrupción variaron en gran medida en pacientes con trastornos autoinmunes: fueron más altas en pacientes con polimialgia reumática (más de 10 eventos por 100 años-paciente cada uno) y más bajas (sin eventos) en pacientes con enfermedad de Behçet. En general, ambas tasas fueron similares en la mayoría de los trastornos autoinmunes, pero la tasa de incidencia de hemorragia mayor durante la anticoagulación fue más de 2 veces mayor que la de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa después de su interrupción en pacientes con lupus eritematoso sistémico o espondilitis anquilosante. La mayor tasa de incidencia de hemorragia mayor que de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa detectada plantea la pregunta de cual es la duración óptima del tratamiento anticoagulante para enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con lupus eritematoso sistémico o espondilitis anquilosante.

Dos estudios recientes encontraron un mayor riesgo de recurrencias en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y enfermedades autoinmunes, pero este riesgo varía en gran medida entre pacientes con diferentes trastornos autoinmunes.^{42,43} Un metaanálisis novedoso concluyó que no hay suficiente evidencia para hacer recomendaciones claras sobre la prevención de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con trastornos autoinmunes.⁴⁴ Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que aporta datos en este sentido sugiriendo que los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa con lupus eritematoso sistémico y espondilitis anquilosante se benefician de un tratamiento anticoagulante de menor duración.

Este trabajo tiene una serie de limitaciones que deben ser abordadas. En primer lugar, RIETE, como registro observacional que es, es un mero generador de hipótesis, y nuestros datos no se pueden utilizar para comparar el uso de diferentes fármacos, dosis ni duraciones de tratamiento. Es por esto que se cree necesaria la realización de ensayos aleatorios bien diseñados que comparen diferentes intensidades o duraciones del tratamiento anticoagulante en estos pacientes. En segundo lugar, los trastornos

autoinmunes se caracterizan por períodos de actividad y fases de estabilidad, y la mayoría de los eventos de enfermedad tromboembólica venosa aparecen durante los brotes de actividad. Dado que en RIETE no existe información sobre la actividad de los diferentes trastornos ni sobre las dosis diarias de corticoides o AINE, sólo podemos especular que un mejor control de su actividad podría haber influido en las tasas de incidencia de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa o sangrado. En tercer lugar, nuestros hallazgos se obtuvieron en pacientes con trastornos autoinmunes y enfermedad tromboembólica venosa que suspendieron el tratamiento anticoagulante, la mayoría de los cuales solo tenían factores de riesgo transitorios de enfermedad tromboembólica venosa. Por lo tanto, nuestras conclusiones no se aplican a pacientes con enfermedad tromboembólica venosa no provocada ni en relación a cáncer activo. En cuarto lugar, la proporción de pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa fue bastante baja. Esto puede explicarse porque: 1) muchos pacientes fueron reclutados antes de la fecha de aprobación del primer anticoagulante de acción directa; 2) se ha desaconsejado el uso de anticoagulantes de acción directa en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos; y 3) alrededor del 50% de los pacientes de RIETE fueron reclutados en España, y los anticoagulantes de acción directa no están financiados en España. En quinto lugar, más de la mitad de las recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa que aparecen después de la interrupción se presentaron como trombosis venosa profunda aislada, y tienen una tasa de letalidad diferente a las recurrencias por embolia pulmonar. En sexto lugar, ninguna de las comparaciones de las tasas de incidencia con tratamiento versus sin tratamiento se ajustaron y pueden ser propensas a sesgos. Finalmente, la heterogeneidad en la práctica clínica de cada centro puede haber influido potencialmente en los resultados. Sin embargo, el hecho de incluir datos de una gran cohorte de pacientes consecutivos con enfermedad tromboembólica venosa objetivamente confirmados de más de 20 países, creemos que es representativo de la práctica clínica diaria y puede aportar robustez a los resultados.

En resumen, la tasa de hemorragia mayor durante la anticoagulación fue similar a la tasa de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa después de su interrupción en la mayoría de los subgrupos de pacientes con trastornos autoinmunitarios y enfermedad tromboembólica venosa. Sin embargo, en pacientes con lupus eritematoso sistémico o espondilitis anquilosante, la tasa de sangrado mayor durante la anticoagulación superó la tasa de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa después de su interrupción. Se debe investigar, pues, más a fondo la correcta duración del tratamiento anticoagulante en estos pacientes.

Tras la lectura del artículo 3 en que se aborda el problema de la enfermedad tromboembólica venosa en el seno de las enfermedades autoinmunes a nivel local, se realizan los siguientes comentarios. Para empezar, es necesario enmarcar el contexto-escenario a estudio. El Hospital Reina Sofía de Tudela es un hospital de segundo nivel que se encuentra en el sur de Navarra. Atiende a una población de referencia de 100.000 habitantes aproximadamente. Teniendo en cuenta la incidencia anual de la enfermedad tromboembólica venosa en población general estimada entre 70 y 180 casos año por cada 100.000 habitantes, se estima que los ingresos por enfermedad tromboembólica venosa en el Hospital Reina Sofía son de 10 al mes.

Las enfermedades autoinmunes son procesos patológicos en los cuales el sistema inmune ataca componentes normales del propio individuo. Aunque no se conoce con exactitud su prevalencia real, algunas estimaciones indican que más del 20% de la población general sufre alguna de estas enfermedades. En el análisis de la cohorte del Hospital Reina Sofía, encontramos que un 8,55% de los pacientes diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa presentaban una enfermedad autoinmune. Estos datos contrastan con lo aprendido del RIETE, donde se encontró una prevalencia del 2,5%.⁴⁵ Esta diferente prevalencia puede deberse al sesgo de selección derivado de que las enfermedades autoinmunes fuesen o no el objeto del estudio a la hora de incluir sujetos en la base de datos para esta investigación o de incluirlos en el registro RIETE.

Según un estudio reciente (ya citado previamente) el riesgo de embolia pulmonar es particularmente alto en ciertas enfermedades autoinmunes, como son el lupus eritematoso sistémico, las miopatías inflamatorias, la panarteritis nodosa, la trombopenia autoinmune y la anemia hemolítica autoinmune. En nuestro estudio, al igual que el del RIETE, se incluyeron todas ellas además de la Artritis reumatoide, la Arteritis de la temporal, la Polimialgia reumática, la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y la enfermedad de Behcet.

En la cohorte del Hospital Reina Sofía, el grupo con enfermedades autoinmunes fue de media 2,8 años mayor y, como cabría esperar, mayoritariamente femenino. Las comorbilidades estudiadas se distribuyeron homogéneamente entre grupos y los factores de riesgo para trombosis también, salvo por la preponderancia de enfermedad tromboembólica venosa idiopática y de anticuerpos antifosfolípidos. En el estudio del RIETE, sin embargo, los grupos son muy diferentes, detectándose, entre otros mayor, presencia de enfermedad renal en el grupo de enfermedades autoinmunes (41% vs 36%) y menor presencia de cáncer (12% vs 23%). Por consiguiente, los eventos registrados en ambos estudios difieren. El análisis del grupo RIETE no encuentra

diferencias en recurrencias o sangrados entre grupos, pero sí una menor mortalidad en los sujetos con enfermedades autoinmunes. En la cohorte del Hospital Reina Sofía, los pacientes con enfermedades autoinmunes recurren más, dato que resiste el análisis multivariante, y, además, no se encuentran diferencias en mortalidad ni sangrados.

Sabemos que el síndrome antifosfolípido y la edad son factores de riesgo establecidos para trombosis.⁴⁶ Entendemos también que en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa idiopática (no provocada) el riesgo de recurrencia es elevado.⁴⁷ Además, la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa varía geográficamente, siendo más frecuente en etnia blanca que en asiáticos o latinoamericanos.⁴⁸ En nuestro entorno la etnia predominante es la blanca-caucásica y el registro RIETE incluye investigadores de los cinco continentes. Todo esto son factores que explican la mayor tasa de recurrencia en el grupo enfermedades autoinmunes en nuestro estudio. Ambos trabajos están realizados con similar metodología y los mismos criterios de inclusión. Sin embargo, presentan un dispar tamaño muestral y una diferente prevalencia de la condición a estudio.

Las limitaciones de este trabajo son numerosas. Por un lado, es un estudio observacional y no randomizado, aunque el tamaño muestral es suficientemente amplio para hallar diferencias significativas entre grupos. Además, no se ha registrado el uso de medicaciones concomitantes como los esteroides, antiagregantes o AINEs, teniendo en cuenta la influencia capital que ellos tienen en la cascada de la coagulación y su potencial efecto confusor. Por otro lado, los pacientes fueron recogidos en un mismo centro y por un mismo investigador, cosa que garantiza mayor uniformidad en la práctica clínica y en la recogida de datos. Además, las escasas diferencias detectadas inicialmente entre grupos aseguran que estos sean comparables y la validez de los resultados.

A diferencia del escenario RIETE en que se comparan dos muestras heterogéneas y con un gran número de pacientes, en este escenario menor, más homogéneo y con características basales al inicio similares, encontramos mayores tasas de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa en el seno de las enfermedades autoinmunes. Estos datos dispares del comportamiento de enfermos con enfermedades autoinmunes y enfermedad tromboembólica venosa no hacen sino acrecentar la necesidad de profundizar el estudio de los mismos.

Durante parte de este desarrollo, se ha comentado ya por encima el trabajo de Yamashita Y et al publicado en febrero del 2021.⁴² El cuarto trabajo incluido en el hilo argumental que supone esta tesis, ahonda en una reflexión a los datos aportados por

este grupo japonés. En él, los autores utilizan el registro COMMAND VTE (Contemporary Management AND outcomes in patients with Venous ThromboEmbolicism), que es un estudio de cohorte multicéntrico, retrospectivo, iniciado por médicos, que inscribe a pacientes consecutivamente con enfermedad tromboembólica venosa sintomática y aguda confirmada objetivamente mediante técnicas de imagen o por autopsia en 29 centros de Japón. Los autores, inicialmente excluyen del análisis a 695 pacientes con cáncer activo y, posteriormente, comparan 188 pacientes con una condición autoinmune con los 2144 pacientes restantes del registro. Después de realizar un seguimiento durante una mediana de 1219 días, encontraron un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa recurrente en pacientes con trastornos autoinmunitarios respecto de aquellos que no los tenían, incluso después de ajustar por factores de confusión.

Actualmente, el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa con fármacos anticoagulantes está indicado durante 3-6 meses o de forma indefinida según la presencia o ausencia de un factor de riesgo modificable. En el estudio de Yamashita Y et al⁴² no se dice nada sobre la exclusión de los pacientes que continúan en tratamiento anticoagulante indefinido, por lo que entendemos que todos ellos están incluidos en el análisis de los datos. Al analizar un grupo formado por pacientes que continúan con tratamiento anticoagulante y pacientes que no, se debe tener en cuenta que los eventos registrados pueden estar influenciados por el hecho de que una parte de los sujetos continúa en tratamiento. Por lo tanto, las tasas de hemorragia mayor podrían incrementarse y las tasas de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa disminuir.

Los autores enfrentan sus datos con los publicados previamente por el grupo RIETE (Artículo 1)⁴⁵, en el que se comparan los eventos durante el tratamiento anticoagulante entre pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y enfermedades autoinmunes con pacientes sin ellas. En este trabajo, la mediana de seguimiento es 190 días, mientras que en el estudio de Yamashita Y et al, el período de seguimiento es mayor ya que el objetivo es evaluar eventos a largo plazo. Teniendo en cuenta que el periodo de seguimiento es mucho más corto en el estudio RIETE y que solo considera pacientes en tratamiento anticoagulante, se espera que los resultados sean diferentes.

Sin embargo, existe una investigación también realizada por el registro RIETE y con una metodología similar a la de Yamashita Y et al que es, precisamente, el Artículo 2⁴³ incluido en esta tesis. En él, los autores comparan las recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con enfermedades autoinmunes con controles y

los siguen durante un período de tiempo más prolongado. Aunque la mediana de seguimiento es de 181 días para el grupo autoinmune, una cuarta parte de los pacientes continúan en seguimiento a los 335 días. Teniendo en cuenta el número de pacientes incluidos en el grupo autoinmune (1305), esta cuarta parte todavía representa un gran número de pacientes con seguimiento prolongado. Los autores evalúan los eventos a largo plazo y también encuentran significativamente más recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa en el grupo de estudio.

Como se atribuye un efecto importante causado por la distribución desigual de cáncer entre los grupos del estudio en el Artículo 1⁴⁵, los autores (Yamashita Y et al) no incluyen a los pacientes con cáncer en el análisis. Metodológicamente es una opción interesante ya que elimina la influencia del factor mencionado. Sin embargo, también sabemos que la edad, la distribución por sexos o el desarrollo de una embolia pulmonar mortal es significativamente diferente en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y cáncer respecto al resto, por lo que, secundariamente, puede producirse un sesgo en la selección de la muestra.⁴⁹ Por tanto, existe una duda razonable entre realizar un análisis multivariante incluyendo el cáncer o deformar la muestra de esta forma. Sin embargo, en el análisis realizado en el Artículo 2⁴³ de la tesis, donde la tasa de cáncer en el grupo control es un 11% mayor que en el grupo estudio, encuentra tasas más altas de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa en el grupo estudio. Por lo tanto, se puede argumentar a favor o en contra de si el papel del cáncer es tan relevante en el desarrollo del evento en el grupo autoinmune.

Estos resultados son interesantes ya que abordan de forma directa el problema de la duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con enfermedades autoinmunes. Recientemente, las guías de la ESC para la embolia pulmonar clasificaron las enfermedades autoinmunes activas como factores de riesgo persistentes no malignos con un riesgo intermedio estimado de recurrencia a largo plazo (3-8 % por año) y recomiendan anticoagulación extendida (de duración indefinida).⁵

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por un curso clínico no rectilíneo en el que se atraviesan brotes de actividad máxima y fases de estabilidad. Se sabe que la enfermedad activa en estas condiciones está relacionada con el desarrollo de trombosis en lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, Behcet o enfermedad inflamatoria intestinal.^{50,51,39} Este aspecto también se aborda en el trabajo del registro COMMAND VTE, donde los autores ajustan sus resultados al uso de corticosteroides al alta y encuentran que el exceso de riesgo ya no es significativo tras el ajuste, lo que sugiere que la enfermedad activa (que secundariamente requiere el uso de corticosteroides)

podría estar asociada con un mayor riesgo de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa.

Las enfermedades autoinmunes comparten una patogenia transversal común, pero su comportamiento clínico es muy heterogéneo. En cuanto a la enfermedad tromboembólica venosa, algunas enfermedades como la enfermedad de Behcet³⁷⁻³⁹ y la enfermedad inflamatoria intestinal tienen altas tasas de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y otras como la polimialgia reumática y la arteritis temporal⁴⁵ (demostrado en el Artículo 1) un exceso de sangrados mayores. Hasta la fecha, no hay estudios que comparen la enfermedad tromboembólica venosa entre diferentes enfermedades autoinmunes y menos estudios aleatorizados que aborden las diferentes duraciones de la anticoagulación en cada trastorno individualmente. Así que, a pesar de la creciente evidencia del aumento del riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en las enfermedades autoinmunes, faltan datos para sostener recomendaciones sólidas sobre la duración exacta del tratamiento anticoagulante en cada una de ellas. Profundizar en la relación entre la actividad de la enfermedad y el desarrollo de trombosis, así como estudiar las estrategias terapéuticas (duración-intensidad tratamiento anticoagulante) en cada una de ellas son los pasos a seguir en investigación.

Este trabajo fue, a su vez, respondido por el grupo japonés a petición de la revista en que se publicó. A la consideración de que en su trabajo los eventos podrían estar influidos por el hecho de estar en tratamiento anticoagulante, contestan que la tasa de abandono de tratamiento anticoagulante en sus dos grupos a estudio fue similar lo que indica que la duración del mismo no determina los resultados. En cuanto a la consideración de incluir o no en el análisis los sujetos con cáncer, concluyen que, en sujetos con enfermedades autoinmunes, el riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en las enfermedades autoinmunes parece haber sido demostrado independientemente de la presencia o no de cáncer. Concluyen especulando que la duración del tratamiento anticoagulante en enfermedades autoinmunes debe ser extendido siempre que ésta esté activa, y, añaden, que también lo debe ser en “subtipos de enfermedad autoinmune con alto riesgo de trombosis”.⁵³

CONCLUSIONES

- No existen diferencias en cuanto a sangrados mayores y recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa en los sujetos con enfermedades autoinmunes respecto del resto, durante en tratamiento anticoagulante.
- Existe menor mortalidad en este grupo durante el tratamiento anticoagulante.
- No hay diferencias en la presentación clínica como embolia pulmonar o trombosis venosa profunda al debut del proceso de enfermedad tromboembólica venosa.
- Durante el tratamiento anticoagulante, las diferentes enfermedades autoinmunes no se comportan de manera homogénea.
- Existen más recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa en los sujetos con enfermedades autoinmunes al finalizar el tratamiento anticoagulante.
- Las recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa ocurren mayoritariamente durante el primer año tras la suspensión del tratamiento
- En el escenario local investigado, se corrobora la presencia de mayores tasas de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en el grupo de enfermedades autoinmunes.
- Se confirma que la tasa de hemorragia mayor durante la anticoagulación es similar a la tasa de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa después de su interrupción en la mayoría de los subgrupos de pacientes con trastornos autoinmunes salvo en lupus eritematoso sistémico o espondilitis anquilosante, donde la tasa de sangrado mayor durante la anticoagulación es más del doble que la tasa de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa después de su interrupción.

FUTURO

Existen diferentes opciones para continuar el estudio de la enfermedad tromboembólica venosa en las enfermedades autoinmunes. Unas de ellas son posiblemente realizables a través del registro RIETE y otras no. A partir del registro RIETE, se puede estudiar de forma más profunda las recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa y las hemorragias mayores. Concretamente sería interesante delimitar-enmarcar temporalmente el desarrollo de las mismas. Si estas ocurren de forma agrupada en el tiempo se podrían inferir conclusiones (de forma indirecta) más concretas para delimitar temporalmente la duración de la anticoagulación.

Además, dado que cada vez es más evidente que la enfermedad tromboembólica venosa aparece en momentos de brote de la enfermedad autoinmune en cuestión y, dado que en RIETE se recogen variables como el nivel de leucocitos presentes en sangre, podría estudiarse si, efectivamente, se asocia el desarrollo de trombosis con un nivel elevado de leucocitos en sangre, siendo la leucocitosis una estimación indirecta de la actividad (brote) de la enfermedad autoinmune. Desgraciadamente, otras variables como la VSG (velocidad de sedimentación globular) o la PCR (proteína C reactiva) no están incluidas en el RIETE.

Además, para el futuro queda investigar profundamente el síndrome antifosfolípido, como entidad intrínsecamente caracterizada por trombosis y presencia de autoinmunidad. Empezaría comparando los eventos (recurrencias y sangrados) en el grupo de enfermos con síndrome antifosfolípido respecto de los registrados en el grupo de enfermos con el resto de condiciones autoinmunes. De esta manera se puede poner en contexto el potencial protrombótico de esta entidad. Cabría investigar, también, en qué medida están influidos los resultados en términos de recurrencia durante o tras el fin de la anticoagulación por la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos. Además, el estudio de escenarios infrecuentes como casos en que se haya suspendido la anticoagulación en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos positivos podría ser interesante.

Otra idea de futuro es unir varios registros para obtener mayor tamaño muestral. A raíz de la publicación del Artículo 4⁵², se ha desarrollado un diálogo científico con el Dr Yugo Yamashita plasmado en la publicación, por su parte, de una respuesta⁵³ al Artículo 4 y de varios emails a nivel personal en que se ofrece la posibilidad de colaborar conjuntamente para continuar la investigación en este campo. El hecho de aumentar en

lo posible la cantidad de sujetos que se incluyan en el análisis es siempre una interesante opción a nivel metodológico.

Sin embargo, la forma más clara y directa de abordar el problema que nos ocupa es el diseño y la realización de investigaciones de peso: ensayos clínicos aleatorizados que comparen diferentes tiempos de tratamiento anticoagulante, así como diferentes intensidades del mismo en cada una de las diferentes enfermedades autoinmunes. Solo así tendremos certidumbre del peso real que tiene el riesgo de sangrado y el riesgo de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa en este grupo de enfermos.

REFERENCIAS

- 1.- Lacruz B, Tiberio G, Núñez MJ, et al. Venous thromboembolism in centenarians: Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* 2016; 36:62-66.
- 2.- Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2004; 351:268-77
- 3.- Warner GT, Perry CM, Ferguson JT. Enoxaparin in the prevention of thromboembolic disease in medical patients. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001; 1:477-82
- 4.- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149 (2): 315-352
- 5.- Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2019; 40:3453–3455
- 6.- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020; 4 (19): 4693-4738
- 7.- Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003;2(3):119-125
- 8.- Dong-Wha K, Sung-Hee Y, Sail C, et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1653-165
- 9.- Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation.* 2001 Apr 3;103(13):1718-20
- 10.- Chen D, Dorling A. Critical roles for thrombin in acute and chronic inflammation. *J Thromb Haemost.* 2009 Jul;7 Suppl 1:122-6
- 11.- Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, et al. Approaches to immunosuppression in Behçet's disease. *Immunotherapy.* 2013 Jul;5(7):743-54
- 12.- Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1478-93
- 13.- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *The Lancet* 2012; 379 (9812): 244-249

- 14.- Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014; 16 (05): 435
- 15.- Tichelaar YI, Kluijn-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost* 2012; 107: 827-837
- 16.- Aviña-Zubieta JA, Vostretsova K, De Vera MA, et al. The risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic lupus erythematosus: a general population-based study. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45: 195-201
- 17.- Chung WS, Lin CL, Chang SN, et al. Systemic lupus erythematosus increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 452-458
- 18.- Aviña-Zubieta JA, Chan J, De Vera M. Risk of venous thromboembolism in ankylosing spondylitis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 480-485
- 19.- Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Systemic sclerosis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 893-897
- 20.- Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, et al. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 148-154
- 21.- Ungprasert P, Sanguankeo A. Risk of venous thromboembolism in patients with idiopathic inflammatory myositis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1455-1458
- 22.- Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of venous thromboembolism in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 746-750
- 23.- Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, et al. Risk of venous Thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 297-304
- 24.- Choi HK, Rho Y-H, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1182-1187

- 25.- Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, et al. Sarcoidosis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32: 182-187
- 26.- Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Tanratana P. Risk of venous thromboembolism in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1240-1245
- 27.- Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 713-718
- 28.- Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S, et al. Psoriasis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and metaanalysis. *QJM* 2014; 107: 793-797
- 29.- Ungprasert P, Tanratana P, Srivali N. Autoimmune hemolytic anemia and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015; 136: 1013-1017
- 30.- Peeters PJ, Bazelier MT, Uitdehaag BM, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with multiple sclerosis: the Clinical Practice Research Datalink. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 444-451
- 31.- Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost.* 2018;118(1):214-24
- 32.- Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A, et al. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost.* 2018;16(1):65-73
- 33.- Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(1): 26-31
- 34.- Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA.* 2015;313:805-14
- 35.- Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nation-wide population-based case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(9):743-52

- 36.- Serebruany A, Roswith M, Eisert D, et al. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Amer J Hematol*. 2004;75(1):40-7
- 37.- Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010; 139: 779–787
- 38.- Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?. *Gut*. 2004;53(4):542-548
- 39.- Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:2753–2760
- 40.- Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016 Dec;14(12):2402-2409.
- 41.- Martinez C, Cohen AT, Bamber L, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost*. 2014 Aug; 112(2):255-63. doi: 10.1160/TH13-09-0793
- 42.- Yamashita Y, Morimoto T, Kadota K, et al. Autoimmune disorders and venous thromboembolism: An update from the COMMAND VTE registry. *Eur J Intern Med* 2021; 84: 106-108
- 43.- Borjas Howard J, Ruiz-Sada P, de Leeuw K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with autoimmune diseases: data from the Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) registry. *Br J Haematol* 2021; 194: 195-199
- 44.- Borjas-Howard JF, Leeuw K, Rutgers A, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in autoimmune diseases: A Systematic review of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45: 141-149
- 45.- Sada PR, Lopez-Nuez JJ, Samperiz A, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Autoimmune Disorders: Findings From the RIETE Registry. *Angiology*. 2020;71(2):131-138
- 46.- Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007; 44(2): 62–69

- 47.- Franco-Moreno AI, de Ancos-Aracil CL, García-Navarro MJ. Recurrence risk of idiopathic venous thromboembolism. *Rev Clin Esp.* 2016 Dec;216(9):488-494
- 48.- White R, Zhou H, Romano P. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med.* 1998; 128:737–740
- 49.- Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013;131(1):24-30
- 50.- Romero-Díaz J, García-Sosa I, Sánchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol.* 2009; 36 (1): 68-75
- 51.- Molander V, Bower H, Frisell T, et al. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (2): 169-175
- 52.- Ruiz-Sada P, Palacios-García L, Sada-Sainz J. Venous thromboembolism treatment duration in autoimmune diseases. *Research trends. Eur J Intern Med.* 2022;95:100-101
- 53.- Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T. Optimal duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism in autoimmune diseases. *Eur J Intern Med.* 2022;95:102-103