

Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con Enfermedades Autoinmunes en el Hospital Reina Sofía de Tudela

Venous thromboembolism in patients with autoimmune disorders a small Hospital

Pablo Ruiz-Sada¹, Ángel Sampérez-Legarre¹, Lara Palacios-García¹, Arkaitz Galbete², Gregorio Tiberio López²

¹Medicina Interna Hospital Reina Sofía de Tudela. ²Navarrabiomed-Complejo Hospitalario de Navarra-UPNA, Idisna, Redissec

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) tienen alto riesgo de desarrollar Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV). El comportamiento clínico una vez empiezan con el tratamiento anticoagulante acaba de ser descrito por el grupo RIETE durante este año.

Material y métodos: Creamos una base de datos en el Hospital Reina Sofía para comparar las tasas de recurrencias, sangrado mayor y muerte durante el tratamiento anticoagulante de acuerdo a la presencia o ausencia de EAS.

Resultados: No se detectan diferencias significativas en las características basales de los pacientes salvo en la presencia de ETV idiopática y de anticuerpos antifosfolípidos. Los enfermos con EAS presentan mayores tasas de recurrencia estando bajo tratamiento anticoagulante y similares tasas de hemorragia y mortalidad.

Conclusiones: En un escenario local y más homogéneo de partida que el observado en el RIETE, los enfermos con EAS presentan mayor tendencia a recurrir estando en tratamiento anticoagulante que los enfermos sin esta condición.

Palabras clave: Enfermedad Tromboembólica, Enfermedades autoinmunes, Trombosis, Hemorragia

ABSTRACT

Background: Patients with Autoimmune Disorders (AD) are at increased risk for venous thromboembolism (VTE). The natural history of VTE in these patients has been consistently evaluated by RIETE investigators this year.

Methods: We used a newly created database in Reina Sofía's Hospital to compare the rates of VTE recurrences, major bleeding and death during the course of anticoagulation according to the presence or absence of autoimmune disorders.

Results: No significant differences were detected in the baseline characteristics of patients except for the presence of idiopathic VTE and antiphospholipid antibodies. Patients with AD presented higher rates of recurrence while being under anticoagulant treatment and similar rates of bleeding and mortality.

Conclusions: In a more local and homogeneous starting scenario than what was observed in the RIETE, patients with AD have a greater tendency to recur while being on anticoagulant treatment than patients without this condition.

Keywords: Thromboembolic disease, Autoimmune disease, Thrombosis

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cualquier condición autoinmune tienen un riesgo aumentado de desarrollar Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV).¹⁻⁹ El comportamiento clínico de estos pacientes a lo largo del tratamiento anticoagulante acaba de ser descrito por el grupo RIETE (Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica) en un análisis que demuestra diferencias en mortalidad, pero no en recurrencias o sangrados mayores.¹⁰

La incidencia de ETV en el Hospital Reina Sofía es de 10 pacientes por mes aproximadamente. Dicho centro lleva participando en este registro desde su creación, habiendo reclutado a día de hoy múltiples pacientes. Desconocemos si lo observado en el RIETE es extrapolable a nivel local. Por ello proponemos una comparativa de las características clínicas y de los eventos durante el tratamiento anticoagulante entre pacientes con y sin Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS) dentro del entorno del Hospital Reina Sofía (HRS) de Tudela.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

Se incluyen pacientes de forma consecutiva diagnosticados en el Hospital Reina Sofía de Trombosis Venosa Profunda (TVP) o Embolia Pulmonar (EP) aguda sintomática confirmadas por test objetivos: ecografía de compresión o venografía con contraste para TVP y escáner multidetector (angio-TC), angiografía o gammagrafía de ventilación perfusión para EP. Todos los pacientes (o sus familiares) dieron verbalmente o por escrito su consentimiento informado para participar en el estudio, de acuerdo con lo exigido por el comité local de ética.

Diseño

El período de inclusión empezó en Enero de 2008 y terminó en Diciembre de 2009 de manera que se incluyen hasta 222 pacientes de manera consecutiva y se consigue un seguimiento mínimo posterior de 10 años en todos los sujetos. Solo se reclutaron pacientes con ETV aguda sintomática en los que se contase con suficiente información como para obtener las variables a estudio. Las variables resultado en el estudio fueron recurrencias de ETV (considerando recurrencias a lo largo de los 10 años de seguimiento), sangrado mayor y muerte (ambas ocurridas durante el tratamiento anticoagulante). Sangrado mayor se consideró aquel que requiriese transfusión de dos o más concentrados de hemáties, hemorragia visible cuantificada como hematemesis, melenas, epistaxis incoercible, hemorragia retroperitoneal, espinal, o intracraneal.

Según un estudio reciente¹¹ el riesgo de EP es particularmente alto en ciertas EAS, como son el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), las miopatías inflamatorias, la panarteritis nodosa, la trombopenia-autoinmune y la anemia hemolítica autoinmune. En nuestro estudio se incluyeron todas ellas.

Variables del estudio

Se incluyen características basales como la edad, el sexo y las comorbilidades más importantes (afecciones cardíacas, pulmonares o renales). Se recoge la presencia o no de Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS) y se define cual. Se diferencia entre TVP, EP o concomitancia de ambas. Se recogen también los factores de riesgo clásicamente asociados con ETV, la presencia o no de Anticuerpos Antifosfolípidos (entendida esta variable como la presencia

de cualquiera de los 3 conocidos: Anticoagulante lúpico, Anti $\beta 2$ glicoproteína I o Anticardiolipina) el tratamiento a largo plazo elegido y su duración. Inmovilización se define como reposo en cama con o sin derecho a ir al baño durante 4 o más días en los 2 meses previos al diagnóstico. Cirugía se define como operación en los 2 meses previos al diagnóstico. Cáncer activo se refiere a cáncer diagnosticado en los 3 meses previos al diagnóstico o cáncer en tratamiento (salvo paliativo).

Tratamiento y seguimiento

Los pacientes fueron manejados de acuerdo con las guías de práctica clínica. Se recogieron detalladamente el tipo de tratamiento anticoagulante y la duración. Tras el alta, se cita al paciente en consultas donde se realiza búsqueda activa de signos o síntomas de recurrencia o sangrado mayor. Las sospechas de recurrencia se abordan apropiadamente con ecografía doppler de compresión, angio-TC, gammagrafía o angiografía según proceda.

Análisis estadístico

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 eliminaron del modelo las variables no significativas consideradas no relevantes clínicamente y que su exclusión del modelo no resultaba en un cambio en el resto de estimaciones. Todos los análisis se hicieron con el programa IBM SPSS v.25.

RESULTADOS

De los 222 pacientes reclutados durante los años 2008 y 2009 en el Hospital Reina Sofía de Tudela, 19 (8,55%) tenían una EAS: Arteritis de la temporal 4, LES 4, Arteritis reumatoide 4, Enfermedad inflamatoria intestinal 3, Polimialgia reumática 2, Enfermedad de Bechet 1 y polimiositis 1.

En la tabla 1 se comparan las características demográficas y clínicas de ambos grupos sin observarse grandes diferencias (Tabla 1). Aunque no hubo diferencias significativas, el grupo de enfermos con EAS era 2,8 años mayor y predominantemente femenino. La presencia de TVP o EP 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 ETV idiopático y de anticuerpos antifosfolípidos en el grupo EAS.

Sin que se llegase a detectar significación estadística, los pacientes con EAS recibieron de media 35 días más de tratamiento anticoagulante. El uso de heparinas, fármacos anti vitamina K y NACOs 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 EAS.

Ajustando por el resto de variables, solamente se observa un efecto significativo de la enfermedad autoinmune en recurrencia, con 4 veces más riesgo de recurrencia 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).

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

En el caso de hemorragia, la edad y APETV aparecen como factores de riesgo, 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.

DISCUSIÓN

El HRS 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 del ETV en población general estimada entre 70 y 180 casos año por cada 100 000 habitantes, se estima que los ingresos por ETV en el HRS son de 10 al mes.

Las EAS 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.¹¹ En el análisis de la cohorte del Hospital Reina Sofía, encontramos que un 8,55% de los pacientes diagnosticados de ETV presentaban una EAS. Estos datos contrastan con lo aprendido del RIETE¹⁰ donde se encontró una prevalencia del 2,5%. Según un estudio reciente¹² el riesgo de EP es particularmente alto en ciertas EAS, como son el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), 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 Bechet.

En la cohorte del Reina Sofía, el grupo con EAS 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 ETV 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 EAS (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 EAS. En la cohorte del Reina Sofía, los pacientes con EAS 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 trombosis¹³. Entendemos también que en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa idiopática (no provocada) el riesgo de recurrencia es elevado¹⁴. Además, la incidencia de ETV varía geográficamente^{15,16}, siendo más frecuente en etnia blanca que en asiáticos o latinoamericanos. En nuestro entorno la etnia predominante es la blanca-caucásica y el registro RIETE incluye investigadores de los cinco continentes.¹⁷ Todo esto son factores que explican la mayor tasa de recurrencia en el grupo EAS en nuestro estudio.

Tabla 1. Comparación entre pacientes con y sin enfermedad autoinmune

Variable	Categoría	EAS no (n=203)	EAS sí (n=19)	OR (IC95%)	p-valor
Edad	Media (sd)	71.6 (15.2)	74.4 (8.0)	2.9 (-4.1-9.8)	0.4191
Sexo	Mujer	121 (52.6%)	13 (68.4%)		
	Hombre	109 (47.4%)	6 (31.6%)	0.51 (0.19-1.40)	0.1842
TVP	No	84 (36.5%)	8 (42.1%)		
	Sí	146 (63.5%)	11 (57.9%)	0.79 (0.31-2.04)	0.6282
TEP	No	105 (45.7%)	8 (42.1%)		
	Sí	125 (54.3%)	11 (57.9%)	1.16 (0.49-2.98)	0.7652
EPOC	No	179 (77.8%)	15 (78.9%)		
	Sí	51 (22.2%)	4 (21.1%)	0.94 (0.30-2.94)	1.03
HEART	No	152 (66.1%)	13 (68.4%)		
	Sí	78 (33.9%)	6 (31.6%)	0.90 (0.33-2.46)	0.8362
ERC	No	181 (78.7%)	15 (78.9%)		
	Sí	49 (21.3%)	4 (21.1%)	0.98 (0.31-3.10)	1.03
APETV	No	205 (89.1%)	19 (100.0%)		
	Sí	25 (10.9%)	0 (0.0%)		0.2323
Inmovilidad	No	152 (66.1%)	14 (73.7%)		
	Sí	78 (33.9%)	5 (26.3%)	0.70 (0.24-2.00)	0.5002
Cirugía	No	205 (89.1%)	18 (94.7%)		
	Sí	25 (10.9%)	1 (5.3%)	0.47 (0.06-3.56)	0.7022
Cáncer	No	193 (83.9%)	18 (94.7%)		
	Sí	37 (16.1%)	1 (5.3%)	0.29 (0.04-2.24)	0.3233
Estrógenos	No	114 (94.2%)	13 (100.0%)		
	Sí	7 (5.8%)	0 (0.0%)		1.03
Embarazo	No	120 (99.2%)	13 (100.0%)		
	Sí	1 (0.8%)	0 (0.0%)		1.03
Idiopático	No	164 (71.3%)	7 (36.8%)		
	Sí	66 (28.7%)	12 (63.2%)	4.26 (1.61-11.3)	0.0022
Antifosfolípidos	No	229 (100.0%)	17 (89.5%)		
	Sí	0 (0.0%)	2 (10.5%)		0.0063
Duración	Mediana (RIQ)	180.0 (945.0)	215.0 (962.0)		0.4444
Heparinas	No	174 (75.7%)	15 (78.9%)		
	Sí	56 (24.3%)	4 (21.1%)	0.83 (0.26-2.60)	1.03
Antivitk	No	56 (24.3%)	2 (10.5%)		
	Sí	174 (75.7%)	17 (89.5%)	2.74 (0.61-12.2)	0.2593
Nacos	No	214 (93.0%)	19 (100.0%)		
	Sí	16 (7.0%)	0 (0.0%)		0.6193
Recurrencias	No	194 (84.3%)	10 (52.6%)		
	Sí	36 (15.7%)	9 (47.4%)	4.85 (1.84-12.8)	0.0023
Hemorragias	No	207 (90.0%)	17 (89.5%)		
	Sí	23 (10.0%)	2 (10.5%)	1.06 (0.23-4.88)	1.03
Muerte	No	161 (70.0%)	13 (68.4%)		
	Sí	69 (30.0%)	6 (31.6%)	1.08 (0.3-92.95)	0.8852

1 T-test 2 Chi cuadrado 3 Test de Fisher 4 U de Mann Whitney. +En edad pongo la diferencia de medias con IC (95%) en lugar de Odds Ratio

Ambos estudios están realizados con la misma 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. Además, no se ha registrado el uso de medicaciones concomitantes como los esteroi-

des, antiagregantes o AINEs, teniendo en cuenta la influencia en la cascada de la coagulación y su potencial efecto confusor.^{19,20,21,22}

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.

Tabla2. Análisis multivariante para recurrencia, hemorragia y mortalidad. OR (IC 95%)

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)	-

CONCLUSIÓN

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 ETV en el seno de las EAS estando en tratamiento anticoagulante. Estos datos dispares del comportamiento de enfermos con EAS y ETV no hacen sino acrecentar la necesidad de profundizar el estudio de los mismos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

FINANCIACIÓN

Este estudio no ha recibido financiación externa para su realización

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio sigue las directrices de la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. El estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético Clínico de Navarra (número de referencia PI_2020/24). Todos los participantes han firmado un consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

REFERENCIAS

- Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009; 33: 197-207.
- Aviña-Zubieta A, Vostretsova K, De Vera MA, Sayre EC, Choi HK. 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.
- Di Fabio F, Lykoudis P, Gordon PH. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: An insidious association requiring a high degree of vigilance. *SeminThrombHemost*. 2011;37:220-225.
- Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong Die T, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2753-2760.
- Matta F, Singala R, Yaekoub AY, Najjar R, Stein PD. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *ThrombHaemost*. 2009; 101: 134-138.
- Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, Ekbohm A, Montgomery SM. Risk of thromboembolism in 14,000 individuals with coeliac disease. *Br J Haematol*. 2007; 139:121-127.
- Aviña-Zubieta A, Bhole V, Amiri N, Sayre EC, Choi HK. 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.
- Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: A study among a US cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res*. 2015; 135: 50-57.
- Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, Yeates D, Goldacre MJ. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med*. 2011; 9:1.
- Sada PR, Lopez-Nuez JJ, Samperiz A, Lopez MJ, Porras JA, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Autoimmune Disorders: Findings From the RIETE Registry. *Angiology*. 2020;71(2):131-138
- Cooper GS, Strohla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2003;2(3):119-125.
- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012; 379: 244-249.
- Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007; 44(2): 62-69.
- Franco-Moreno A.L., de Ancos-Aracil C.L., García-Navarro M.J. Recurrence risk of idiopathic venous thromboembolism. *Rev Clin Esp*. 2016 Dec;216(9):488-494.
- 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.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med*. 2004;116:435-442.
- Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, et al. Rationale, Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE). *ThrombHaemost*. 2018;118(1):214-224.
- Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl3):S178-S185.
- 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. *ThrombHaemost*. 2008;100(1):26-31.
- Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313:805-14.
- Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nation-wide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):743-52.
- Serebruanu A, Roswith M, Eisert D, Sane D. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Amer JHematol*. 2004;75(1):40-7.