



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Review Article

Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia

Anat Gafter-Gvili ^{a, b, c, *}

^a Department of Medicine A, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

^b Institute of Hematology, Davidoff Cancer Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

^c Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel



- **Tno autoinmune adquirido** . Destrucción de plaquetas y megacariocitos ($<100 \times 10^9/L$ plaquetas).
- **Patogenia compleja** y desconocida. Mediado por Ac .
 - AutoAc IgG contra glicopp de mb **GP1Ib/IIIa**. Las plaquetas + autoAc se unen a las células presentadoras de Ag : destrucción por macrófagos en el R-E .
 - Macrófagos activados y células dendríticas: proliferación CD4+ y producción de Ac .
- La **incidencia anual**:
 - **2 a 5/ 100 000 adultos**,(Europa y EE. UU).
 - Oklahoma, la prevalencia fue 12/ 100,000 adultos .
- **Manifestación principal** :
 - Púrpura cutánea /hemorragia grave . Enfermedad grave: raro
 - Riesgo ligeramente mayor de trombosis

Esta revisión se centra en el diagnóstico y tratamiento de la PTI en adultos.

- Recomendaciones basadas :
 - Versión actualizada de 2019 **Directrices de la Sociedad Americana de Hematología (ASH)**
 - **Informe de consenso internacional** actualizado sobre la investigación y el manejo de la trombocitopenia inmunitaria primaria , también publicado en 2019

Diagnóstico :

- Exclusión de otras causas de trombocitopenia aislada.
- No existe una prueba de "estándar de oro"
- **DD:**
 1. Abuso de drogas y etanol, dieta,
 2. Infección
 3. Enfermedades hepáticas (cirrosis o hipertensión portal),
 4. Enfermedades autoinmunes
 5. SMD, leucemia, linfoma, mielofibrosis, anemia aplásica.
- **Esplenomegalia** masiva sugiere una alternativa diagnóstico.
- El hemograma completo suele ser normal **excepto trombocitopenia**.
- Si anemia:
 - Reticulocitos : hemólisis para excluir la microangiopatía trombótica
 - La anemia **microcítica** : déficit de Fe por la pérdidas debido a la trombocitopenia .
 - La anemia **macrocítica**: deficit vit B12 y folato .
- **Frotis SP:** excluir **pseudotrombocitopenia** .
- **LDH, la bilirrubina y la creatinina** pueden sugerir otras causas como MAT.
- **PTT, fibrinógeno:** CID crónica ...
- **Serologías:** VIH y VHC
- **IgG, IgA e IgM:** inmunodeficiencia común variable

- **Asociación con H. pylori** : PTI + síntomas gastrointestinales. Detección en asintomáticos de áreas de alta prevalencia, como Japón. No de rutina en áreas endémicas..
- **Asociación con hipo/hipertiroidismo , aPL (25%) y ANAs**
- El examen de la **MO utilidad limitada** .
 - En > 60 años, para excluir SMD. El seguimiento a largo plazo no reveló una mayor incidencia de SMD.
 - Útil si síntomas sistémicos , como esplenomegalia, hallazgos en frotis , o citopenias inexplicables, y si no responden al tto

Definición:

- **PTI primaria** : 80% de los casos en el ausencia de otras causas o trastornos.
- **PTI secundaria** : 20% de los pacientes .
- Según la **duración** de la enfermedad:
 - **PTI recién diagnosticada** < 3 meses después al diagnóstico
 - **PTI persistente**: entre 3 y 12 meses
 - **PTI crónica** >12 meses.

Objetivos e inicio del tratamiento

- Individualizados: edad, comorbilidades , actividad y estilo de vida, y preferencias .
- **Resolver y prevenir episodios hemorrágicos graves.** Riesgo elevado si $< 20 \times 10^9/L$
- **Evitar toxicidad** y optimizar la calidad de vida.
- **Objetivo:**
 - **$> 20-30 \times 10^9/L$** / asintomáticos.
 - No apropiado en > 60 años o tds con anticoagulantes.

Tratamiento:

- **ICI:** No tto si $> 20 \times 10^9/L$ en ausencia de sangrado
- **ASH:** corticoides en recién diagnosticada y $> 30 \times 10^9/L$, asintomáticos o hemorragia mucocutánea menor.

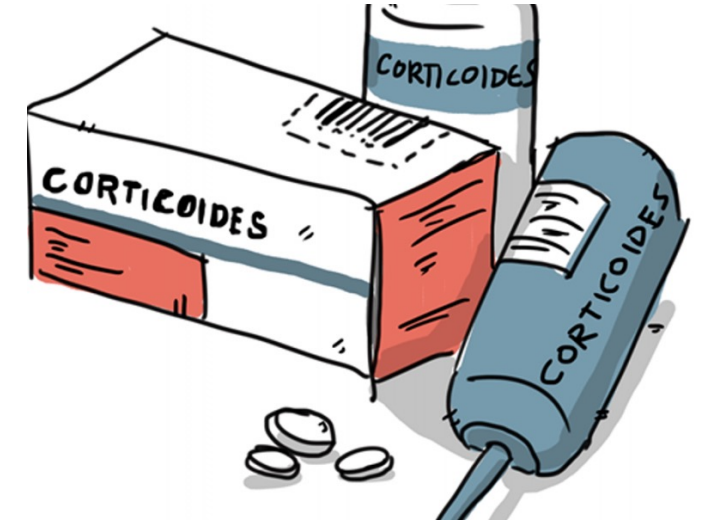
Manejo de **pacientes hospitalizados vs ambulatorios** :

- **Informe de consenso internacional/ASH**
 - **Manejo ambulatorio** en la mayoría de las situaciones. **$> 20 \times 10^9/L$, asintomático o sangrado mucocutáneo menor .**
 - **Manejo hospitalaria:** **plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, sangrado activo , anticoagulantes, requiere una estrecha vigilancia**

Tratamiento de primera línea

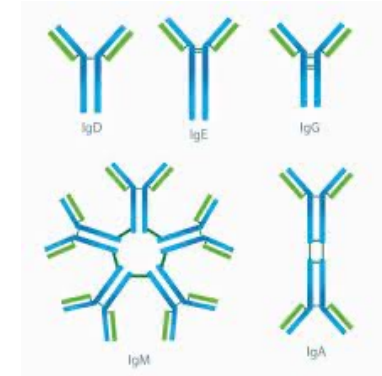
Corticoides :

- **Tto inicial estándar** para pacientes recién diagnosticados.
- **ICI : 1 mg/kg Prednisona** (máximo dosis de 80 mg) 2 semanas- 3 semanas, o **dexametasona 40 mg/d** durante 4 días, repetido hasta 3 veces.
 - Si respuesta $>50 \times 10^9/L$, mantener 6 semanas (máximo 8 semanas).
Si no hay respuesta en 2 semanas, reducirse gradualmente durante 1 semana.
- **ASH** : no más de 6 semanas .



Metanálisis que comparó diferentes regímenes de corticosteroides. 9 ECA: 1138 pacientes.

- ☐ 5 (533 pacientes) comparó de 1-3 ciclos de dexametasona (40 mg/día durante 4 días) con prednisona (1 mg por kg) durante 14 a 28 días seguido de p. descendente .
- ☐ No diferencia en la respuesta al tto a los 6 meses, 54% vs 43%, RR 1,16.
- ☐ Dexametasona dosis alta : **respuestas más rápidas** a los 14 días, 79% vs 59%, RR 1,22 .
- ☐ **Menos toxicidades.**



Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

- **Informe de consenso internacional,**
 - **IVIG (1 g/ kg) en 1 o 2 días consecutivos o 0,4 g/kg día durante 5 días)**
 - **IV anti-D (50-75 mg/kg una vez),** alto riesgo de sangrado, previo a cirugía o sin respuesta a esteroides
- **ASH:**
 - **IVIG debe usarse con corticoides** si se requiere un aumento más rápido e IVIG o **anti-D** como 1ª línea si contraindicación a corticoides.
 - **IV anti-D** riesgo de hemólisis iv .

Tratamiento de emergencia

- **Sangrado crítico:** localización crítico o con inestabilidad hemodinámica /compromiso respiratorio : tto inmediato .
- ☐ **Corticosteroides IV + IVIG + antifibrinolíticos .**
- ☐ **Las transfusiones de plaquetas si hemorragia mortal.**

Tratamiento 2ª línea

1. **Agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO-RA)**
 2. **Rituximab y Fostamatinib .**
 3. **Esplenectomía.**
- No hay ECA comparando modalidades de tratamiento
 - La elección : preferencias del paciente.
 - **Las pautas de ASH (recomendaciones débiles)**
 - **TPO-RA sobre rituximab**
 - **Rituximab sobre esplenectomía**
 - Duración de 3 a 12 meses: recomiendan **TPO-RA** para respuesta duradera y **Rituximab** para evitar tto a largo plazo.
 - > 12 meses: opción de **esplenectomía**.
 - **ICI proporciona la evidencia robusta:**
 - **TPO-RAs, rituximab y fostamatinib**, así como **esplenectomía** si no respuesta a tto médico.
 - La recomendación para TPO-RA se considera **Grado A**, nivel de evidencia Ib (1 ECA)
 - Rituximab es **Grado B**, nivel de evidencia IIa (estudios clínicos bien realizados, pero no ECA),
 - Esplenectomía es **grado C** (informes u opiniones de comités de experto)

- **Agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA)** : Se unen al receptor activación del vía JAK2/STAT5
 1. **Romiplostim** : pp recombinante , 4 sitios de unión al receptor de TPO vinculados a un componente IgG1-Fc, "pepticuerpo".
 2. **Eltrombopag y Avatrombopag** : moléculas pequeñas que se unen en un sitio transmb .
- ❑ Aprobados para tto de IPT persistente y crónica. Avatrombopag (ITP crónica).
- Las guías **ASH y el Informe de consenso internacional** : preferencias según vía de administración
- **Eficacia: 80%** de pacientes . Los recuentos disminuyen tras suspensión incluso por debajo de la línea de base.
- Algunos informes : respuestas sostenidas de hasta 30 a 50%, aunque pº de observación cortos (<1 año)

Revisión sistemática y metanálisis Cochrane de 2011

6 ECA , 808 pacientes .

5 ensayos compararon AR-TPO con placebo:

- ❑ Los AR-TPO mejoraron significativamente la respuesta frente a la placebo RR 4,06,
- ❑ Reducción significativa hemorragias (RR 0,78)

Metanálisis 2021 :

16 ECA y 19 estudios de cohortes:

Fracaso del tratamiento:

- ❑ 21 % de los pacientes con AR-TPO en comparación con el 47 % del grupo de control (RR 0,42) en los ECA
- ❑ 29% pacientes tratados con AR-TPO en estudios de cohortes.

- La mortalidad por todas las causas fue significativamente menor con TPO-RA, 0,35 % frente a 2,34 % (RR 0,21).

Dosificación

- **Romiplostim:**
 - **1 mg/kg semana sc**, ajustes de hasta 10 mg/kg según respuesta.
 - **Eltrombopag :**
 - **25 o 50 mg/día**, (edad , la ascendencia de Asia oriental y enf. hepática , máximo de 75 mg/d).
 - La absorción se reduce por cationes polivalentes (productos lácteos, antiácidos , Ca, Fe , Al, Mg, Se y zinc).
 - 2 horas antes y 4 después de alimentos.
 - **Avatrombopag :**
 - **20 mg al día , máximo 40 mg/d**
-
- Los recuentos de plaquetas aumentan en aproximadamente **7 a 14 días**.

Toxicidad

- **Pequeño riesgo de trombosis en algunas poblaciones.**
 - Metanálisis de 2015: 15 estudios con 3026 : **TEP 3,69 % para AR-TPO** y 1,46 % para los controles. RR 1,81
 - Metanálisis 2021: **trombosis arterial o venosa en AR-TPO 2,42 %**, RR 1,47
 - Monitorizar plaquetas una semana después de inicio tto o después de cambios de dosis.
- **Preocupaciones sobre posible formación de reticulina en la MO.**
 - 131 biopsias MO (Romiplostim): **6,9% aumento de fibrosis reticulina** . En 3/9 resolución tras suspensión.
 - 117 Biopsia de MO (Eltrombopag: **Fibrosis de reticulina 1,7%** tratados durante $\leq 5,5$ años.
- **Eltrombopag : descompensación hepática** en pacientes con hepatitis C crónica y riesgo de hepatotoxicidad
 - Controles cada 2 semanas durante los ajustes de dosis y mensualmente a partir de entonces.

Rituximab

- Ac monoclonal quimérico dirigido contra la pp de superficie de las células B CD20.
- Eliminando células B por apoptosis, citotoxicidad dependiente de Ac y lisis mediada por el C
- Pacientes que prefieren **no tomar un medicamento a largo plazo**.

Eficacia

Estudios observaciones , ECA y metanálisis : tasa de respuesta 60%.

- ☐ Metanálisis de 2012. 19 ECA y estudios observacionales: tasa de respuesta 57% y completa (plt > 100× 10⁹/L) 41% .
- ☐ Metanálisis de 2015 de 5 ECA: Rituximab (463 pacientes) : respuesta completa / 6 meses; 47 % rituximab frente a 33 % controles, respuesta parcial (plt >30 a 50× 10⁹/L): 58 % frente 47 %..
- ☐ A 5 años , estudio 138 pacientes : 21% por ciento de los adultos y el 26% de los niños respuesta continuada

Dosificación

1. **Dosis habitual 375 mg/m2 intravenoso**, semanal , 4 semanas consecutivas.
2. Dosis de **100 mg**, **durante 4 semanas** también, tasas de respuesta > 50%,
3. **1 gramo en los días 1 y 15**

Toxicidad

- Rx adversos leves o moderada. Raros rx fatales a la infusión, mucocutáneas graves, reactivación del VHB y LMP.
- Cohorte prospectiva de 248 pacientes : prevalencia **de eventos adversos 19%**, (3% de infecciones y 1% de hemorragia fatal).

Vacunar 6 meses previo a tto pues puede mitigar la respuesta inmune a la vacunación

Fostamatinib

- Biodisponible vo. **Inhibidor de la tirosinquinasa esplénica** (Syk).
 - Inhibir transducción de señales mediada por FcγR y prevención del rearme del citoesqueleto, necesario para la fagocitosis de plaquetas recubiertas de Ac por macrófagos
 - Aprobado por la FDA en abril de 2018 para PTI crónica en adultos. Alta eficacia y seguridad
-
- **Dosis inicial : 100 mg por vía oral 2 veces al día**, hasta 150 mg hasta al menos $50 \times 10^9/L$ después de un mes.

- **FIT1 y FIT2 fueron ECA** con diseño idéntico 2018

Fostamatinib vs placebo para PTI persistente/crónica (> 3 meses, promedio $<30 \times 10^9/L$).

- ☐ 150 pacientes.
- ☐ Mediana la duración de la PTI : 8,5 años, la mediana de plaquetas $16 \times 10^9/L$, y mediana de 3 terapias previas
- ☐ Respuestas generales (plaquetas ≥ 50.000 /primeras 12 semanas(. **43 % frente 14 %** con placebo
- ☐ Tº de respuesta : mediana de 15 días.
- ☐ Sangrados moderados-severos: **9% frente a 16%** con placebo.

- Fostamatinib se asocia con una **baja incidencia de hemorragia arterial y trombosis venosa.**
 - La inhibición farmacológica de Syk previene la trombosis arterial y limitar progresión del ACVA en en ratones
- **Fármaco de elección en pacientes con eventos tromboembólicos .**
- **Eventos adversos:** diarrea, hipertensión, náuseas, mareos y aumento de las transaminasas

Terapia quirúrgica:

- **Esplenectomía :**

- Respuesta duradera.
 - Laparoscopia: menor mortalidad y complicaciones.
 - **Después de 12 a 24 meses** desde dgco . 1/3 remitir en 1 año y > 86% en 5 años
 - Normalización 66% y $>50 \times 10^9/L$. Tasa de respuesta total: 88%.
 - Seguimiento (hasta más de 12 años)
 - Complicaciones : E. retrospectivo 254 pac. infecciones 16% y muertes por sepsis 1,57%)
-
- **Mayor riesgo de hemorragia venosa, TEP, infecciones.**
 - **Tromboprolaxis postoperatoria** si plaquetas >30 a $50 \times 10^9/L$.
 - **Vacunación previa frente organismos encapsulados**
 - Ha disminuido . Nuevos tratamientos.

Otras opciones de tratamiento

- **Evidencia menos sólida :** inmunosupresores (casos o series de casos pequeños).
- **Micofenolato , ciclosporina A, ciclofosfamida y azatioprina.**
- **Danazol y la dapsona** “ahorradores de corticosteroides” (esplenectomía contraindicada)



En conclusión

Diagnóstico preciso
de PTI es un
desafío

No prueba gold
estandar.

Corticosteroides :
piedra angular de
la terapia de
primera línea.

Opciones para la
terapia posterior:
TPO-RA, rituximab
y fostamatib.

Esplenectomía para
los pacientes que
fracasan terapia.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Original article

Systemic treatment in sarcoidosis: Experience over two decades

Raúl Fernández-Ramón^a, Jorge J. Gaitán-Valdizán^a, Iñigo González-Mazón^b,
Lara Sánchez-Bilbao^b, José L. Martín-Varillas^c, David Martínez-López^b,
Rosalía Demetrio-Pablo^a, M.Carmen González-Vela^d, Iván Ferraz-Amaro^e, Santos Castañeda^{f,1},
Miguel A. González-Gay^{b,1}, Ricardo Blanco^{b,1,*}

^a Department of Ophthalmology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

^b Department of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain

^c Department of Rheumatology, Hospital Sierrallana, IDIVAL, Santander, Spain

^d Department of Pathology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain

^e Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain

^f Department of Rheumatology, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; Cátedra UAM-Roche, EPID-Future, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain



- Enf. multisistémica , etiología desconocida. Granulomas no caseificantes , especialmente en pulmones y ganglios linfáticos mediastino-hiliares.
- Forma autolimitada **2/3 pacientes, forma crónica**
- Clínica:
 - EN, artritis aguda y adenopatías hiliares bilaterales: mejor pronóstico.
 - Afecciones neurológicas, cardíacas y oculares , lupus pernio, capacidad vital forzada (FVC) <80%, fibrosis , HTP: peor pronóstico
- Tratamiento: falta de conocimiento, curso variable de la enfermedad y la falta de directrices basado en la evidencia
 - Piedra angular : **CORTICOIDES.**
 - **2ª línea**, tto inmunosupresor si afectación de órganos que ponen en peligro la vida . **MTX o AZT** como ahorradores de corticosteroides.
 - **3ª línea** : terapia biológica o incluso agentes diana convencional.
- **No tto en asintomáticos** o algunas formas agudas, como el síndrome de Lófgren .
- Alta probabilidad de remisión espontánea en recién dgco.

- **Características clínicas** asociadas con la necesidad de tto sistémico en diferentes informes .
 - Sexo masculino
 - > 50 años
 - Disnea inicial o alteración de fx pulmonar, afectación extrapulmonar
- **Biomarcadores útiles** en la detección de pacientes con alta probabilidad de enf. progresiva, se están investigando.
- Ausencia de protocolos terapéuticos universales
- Gran heterogeneidad clínica y demografía : variabilidad en tasa de tto sistémico e inmunosupresores .

Objetivo de este estudio:

- Evaluar la **prescripción de terapias sistémica en** pacientes con sarcoidosis (Centro 3º) .
- Identificar **características de los pacientes** asociados tto sistémico

Pacientes y métodos

- Retrospectivo , **1 de enero de 1999 hasta el 31 de diciembre de 2019 .**
- **Criterios diagnósticos de la Sociedad Americana Torácica/Sociedad Respiratoria Europea/Asociación Mundial de Sarcoidosis y otros trastornos granulomatosos (ATS/ERS/WASOG)**
 - 1) compatibilidad clínica y radiológica presentación
 - 2) evidencia histológica de granulomas no caseificantes
 - 3) exclusión de otras enfermedades granulomatosas
 - 4) Síndrome de **Lófgren**: dgco clínico sin necesidad de biopsia.
- Revisión de **historias clínicas**.
- Si no histológica: afectación de órganos utilizando los criterios "altamente probable" y "probable" según el **Instrumento de evaluación de órganos WASOG**
- **Estadiaje Scadding**: rayos X de tórax y/o TAC de tórax.
- **Niveles séricos de ECA** (ELISA).
- **Espirometría**: FVC, (FEV1), FEV1/ Relación FVC y DLCO.
- **Fármaco, duración y la dosis** máxima utilizada.

Stage 0	Normal
Stage 1	Bilateral hilar adenopathy, normal lung parenchyma
Stage 2	Hilar adenopathy with pulmonary infiltration
Stage 3	Pulmonary infiltration without hilar adenopathy
Stage 4	Pulmonary fibrosis

Análisis estadístico

- Las variables cuantitativas se expresaron como **media y DE**, y variables cualitativas como números absolutos y %.
- **Chi-cuadrado y t de Student** para comparar las variables geométricas y variables cuantitativas, respectivamente.
- **Regresión logística multivariante** para determinar las variables de referencia que se asoció con la indicación tto sistémico.

Resultados

- **Características demográficas y clínicas de nuestra población**
 - Período de 21 años, 342 pacientes diagnosticados .
 - Seguimiento media $9,1 \pm 5,8$ años.
 - Caucásicos (94,2%).
 - La edad media al diagnóstico fue de $47,7 \pm 15,1$ años y un ligero predominio en mujeres (51,8% vs 48,2%).
 - Compromiso torácico: 302 sujetos (88,3%).
 - Manifestaciones extratorácicas : 234 casos(68,4%) .
 - La afectación torácica aislada : 108 (31,6%) y 40 (11,7%) extratorácica.
 - Los órganos extratorácicos más comunes: piel (34,2%), articulaciones (27,8%), ojos (17,8%) e hígado (9,6%).
 - Nº medio de órganos afectados: $2,0 \pm 1,0$.
 - Diferencias significativas entre hombres y mujeres según el edad al diagnóstico ($45,1 \pm 14,6$ en hombre vs $50,1 \pm 15,1$ en mujer) y afectación de pulmón (92,1% en varones vs. 84,7% en mujeres; $p=0,03$) y piel (26,1% en hombres vs 41,8% en mujeres).
 - Estadios radiológicos más graves fueron más frecuente en varones.

Table 4

Demographic and clinical differences between treated and no treated patients with systemic immunosuppressant therapy. Univariate and multivariate analysis.

	Treated	Untreated	Total	p-value	OR (95%CI)	p-value
Number of patients	207	135	342			
Male, n (%)	110 (53.1)	55 (40.7)	165 (48.2)	0.03	1.65 (1.06–2.56)	0.025
Age, mean±SD	47.2±14.9	48.4±15.3	47.7±15.1	0.5		
Follow-up period (years), mean±SD	9.1±5.6	9.2±6.1	9.1±5.8	0.9		
Smoking history, n (%)	75 (36.2)	43 (31.9)	118 (34.5)	0.4		
Number of organs involved, mean±SD	2.2±1.1	1.6±0.8	1.95±1.0	<0.001	1.88 (1.44–2.46)	<0.001
Intrathoracic, n (%)	191 (92.3)	111 (82.2)	302 (88.3)	0.005	2.41 (1.22–4.76)	0.011
Scadding stage				<0.001		
0	16 (7.7)	24 (17.8)	40 (11.7)	0.006	0.41 (0.21–0.82)	0.011
I	90 (43.5)	83 (61.5)	173 (50.6)	0.002	1.61 (0.80–3.24)	0.18
II	76 (36.7)	24 (17.8)	100 (29.2)	<0.001	4.53 (2.05–10.01)	<0.001
≥ III	25 (12.0)	4 (3.9)	29 (8.4)	0.003	8.65 (2.49–30.07)	0.001
Extrathoracic, n (%)	149 (72.3)	85 (63.0)	234 (68.4)	0.07	1.65 (1.03–2.65)	0.037
Skin	63 (30.4)	54 (40.0)	117 (34.2)	0.2		
NE	40 (19.3)	30 (22.2)	70 (20.5)	0.5		
GL	23 (11.1)	24 (17.8)	47 (13.7)	0.1	0.60 (0.32–1.12)	0.11
Eye	51 (24.6)	10 (7.4)	61 (17.8)	<0.001	4.14 (2.01–8.52)	<0.001
AU	23 (11.1)	8 (5.9)	31 (9.1)	0.1	2.08 (0.90–4.82)	0.089
IU	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0.4		
PU	7 (3.4)	0	7 (2.0)	0.04	1.61 (1.03–2.50)	0.035
Panuveitis	12 (5.8)	0	12 (3.5)	0.04	1.64 (1.04–2.56)	0.031
Liver	24 (11.6)	9 (6.7)	33 (9.6)	0.1	1.73 (0.77–3.87)	0.18
Spleen	5 (2.4)	2 (1.5)	7 (2.0)	0.7		
Bone	3 (1.4)	1 (0.7)	4 (1.2)	0.6		
Joint	62 (30.0)	33 (24.4)	95 (27.8)	0.3		
Parotid	8 (3.9)	0 (0)	8 (2.3)	0.03	1.60 (1.39–1.94)	0.025
Kidney	13 (6.3)	0	13 (3.8)	0.02	1.59 (1.38–1.94)	0.022
Hypercalcemia	14 (6.8)	3 (2.2)	17 (5.0)	0.08	3.48 (0.97–12.45)	0.055
Nervous system	25 (12.1)	4 (3.0)	29 (8.5)	0.003	5.00 (1.68–14.84)	0.004
Heart	4 (1.9)	1 (0.7)	5 (1.5)	0.7		

Table 2

Distribution of patients according to the systemic therapy agents administered.

	Number (%)	Maximum dose (mean±SD)	Duration (weeks)
Systemic therapy	207 (60.5)		
Prednisone	207 (60.5)	41.6±18.5 (mg/day)	176.7±177.5
IV methylprednisolone	18 (5.3)		
Conventional Immunosuppressive therapy	87 (25.4)		
Methotrexate	75 (21.9)	216.6±18.9 (mg/day)	189.0±174.0
Azathioprine	23 (6.7)	150.0±102.9 (mg/day)	192.4±174.9
Cyclophosphamide	1 (0.3)	1.5 (mg/kg/day)	11.71
Mycophenolate	2 (0.6)	1500±707.1 (mg/day)	181±220.5
Leflunomide	6 (1.8)	15.3±7.7 (mg/day)	244.3±325.9
Biologic therapy	44 (12.9)		
Infliximab	28 (8.2)	5.0±0 (mg/kg/4–8 weeks)	115.8±126.9
Adalimumab	31 (9.1)	40±0 (mg/kg/2 weeks)	121.8±126.9
Golimumab	5 (1.5)	100±0 (mg/4 weeks)	208.2±219.5
Tocilizumab	2 (0.6)	8±0 (mg/kg/4 weeks)	189.3±239.4
Rituximab	3 (0.9)	1000–2000±0 (mg/6–12 months)	37.9±34.1
Hydroxychloroquine	25 (7.3)	315.0±113.7 (mg/day)	128.66±117.3

Abbreviations: %: percentage; SD: standard deviation; IV: intravenous; mg: milligrams; kg: kilograms.

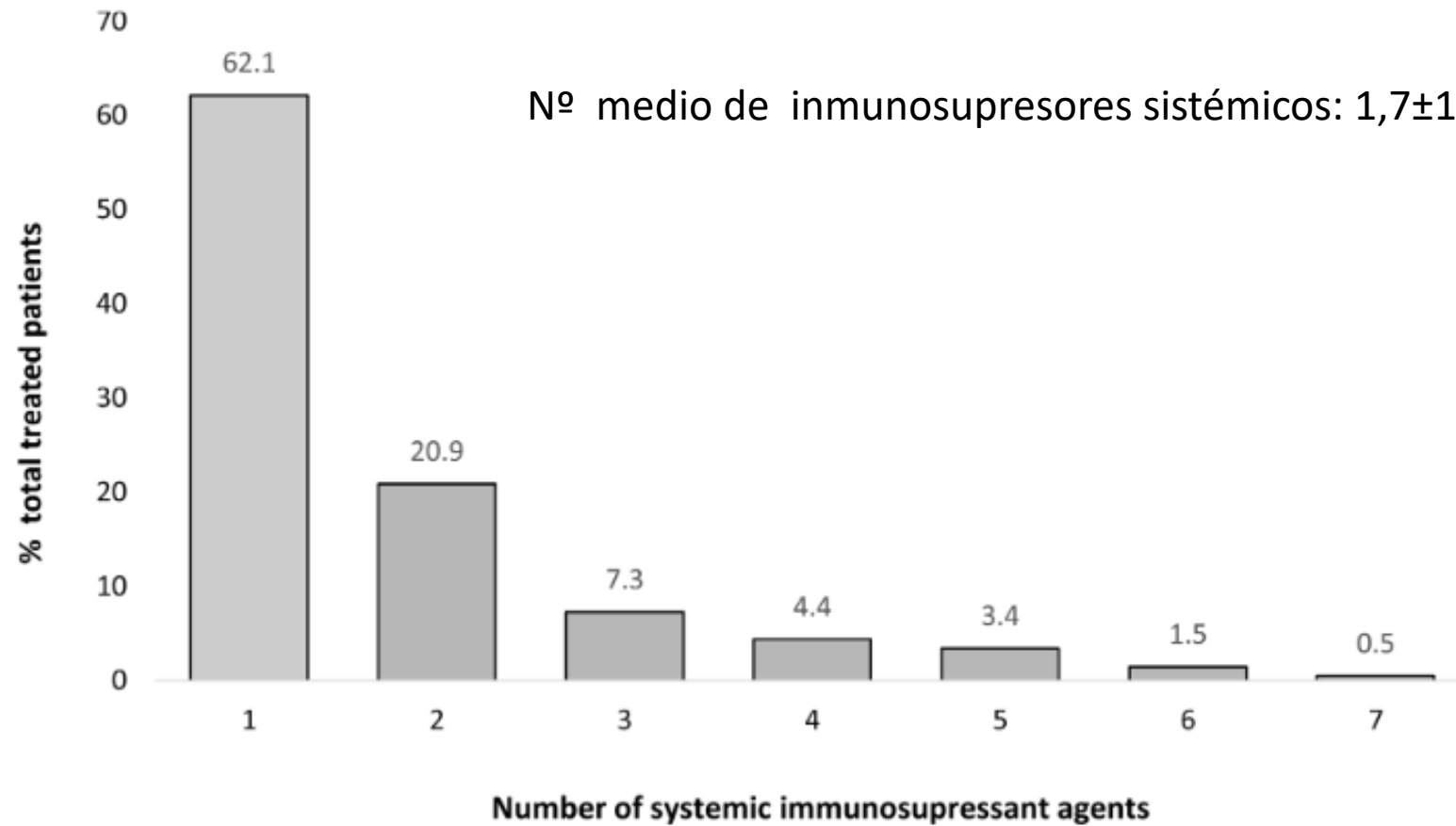


Fig. 1. Distribution of patients according to the number of systemic immunosuppressant administered.

Table 3

Distribution of patients treated with systemic agents according to the specific organ involved.

Organ involvement	NT	OGC	IVMP	CIS	MTX	AZA	CFM	MMF	LPN	BT	IFX	ADA	GLM	RTX	TCZ	HCQ
Intrathoracic, n (%)	111 (36.8)	190 (62.9)	17 (5.6)	76 (25.2)	68 (22.5)	18 (6.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	5 (1.7)	40 (13.2)	25 (8.3)	25 (8.3)	4 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.7)	21 (7.0)
Scadding stage, n (%)																
I	83 (47.2)	89 (51.4)	9 (5.2)	45 (26.0)	42 (24.3)	7 (4.0)	0	1 (0.6)	3 (1.7)	19 (11.0)	12 (6.9)	10 (5.8)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	14 (8.1)
II	24 (24.7)	77 (77.0)	8 (8.0)	25 (25.0)	22 (22.0)	10 (10.0)	1 (1.0)	0	2 (2.0)	14 (14.0)	9 (9.0)	11 (11.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (5.0)
III	4 (20.0)	15 (75.0)	0	6 (30.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	5 (25.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	0	1 (5.0)	0	2 (10.0)
IV	0	9 (100)	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
Extrathoracic, n (%)	85 (36.5)	149 (63.7)	16 (6.8)	68 (29.1)	61 (26.1)	20 (8.5)	2 (1.7)	0	4 (1.7)	31 (13.2)	20 (8.5)	25 (10.7)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	22 (9.4)
Skin	54 (6.2)	65 (3.8)	2 (1.7)	28 (23.9)	25 (21.4)	8 (6.8)	0	0	2 (1.7)	11 (9.4)	6 (5.1)	12 (10.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	10 (8.5)
NE	30 (42.9)	40 (57.1)	2 (2.9)	15 (21.4)	13 (18.6)	5 (7.1)	0	0	1 (1.4)	2 (2.9)	5 (7.1)	4 (5.7)	1 (1.4)	0	0	5 (7.1)
GL	24 (51.1)	23 (48.9)	0	13 (27.7)	12 (25.5)	3 (6.4)	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	6 (12.8)	2 (4.3)	8 (17.0)	0	0	5 (10.6)
Eye	10 (16.4)	51 (83.6)	11 (18.0)	33 (54.1)	32 (52.5)	12 (19.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	21 (34.4)	10 (16.4)	18 (29.5)	4 (6.6)	0	2 (3.3)	11 (18.0)
AU	8 (25.8)	23 (74.2)	2 (6.5)	14 (45.2)	14 (45.2)	3 (9.7)	0	1 (3.2)	0	6 (19.2)	3 (9.7)	6 (19.4)	2 (6.5)	0	0	7 (22.6)
IU	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PU	0	7 (100)	1 (14.3)	6 (85.7)	5 (71.4)	3 (42.9)	0	0	1 (14.3)	4 (57.1)	1 (14.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	0	0	2 (28.6)
Panuveitis	0	12 (100)	8 (66.7)	9 (75)	9 (75)	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	7 (58.3)	4 (33.3)	7 (58.3)	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)
Liver	10 (30.3)	23 (69.7)	2 (6.1)	9 (27.3)	7 (21.2)	3 (9.1)	0	0	1 (3.0)	4 (12.1)	2 (6.1)	4 (12.1)	0	0	0	2 (6.1)
Spleen	2 (28.6)	5 (71.4)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (14.3)
Bone	1 (25.0)	3 (75.0)	0	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0
Joint	35 (36.8)	60 (63.2)	5 (5.3)	33 (34.7)	30 (31.6)	9 (9.5)	0	0	4 (4.2)	12 (12.6)	9 (9.5)	11 (11.6)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	11 (11.6)
Parotid	0	8 (100)	3 (37.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	0	0	0	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	0	0	0	0
Kidney	0	13 (100)	0	6 (46.2)	4 (30.8)	2 (15.4)	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
Hypercalcemia	4 (23.5)	13 (76.5)	0	6 (35.3)	6 (35.3)	1 (5.9)	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	2 (11.8)
NS	4 (13.8)	25 (86.2)	6 (20.7)	20 (69.0)	20 (69.0)	7 (24.1)	0	0	0	13 (44.8)	11 (37.9)	7 (24.1)	3 (10.3)	1 (3.4)	0	2 (6.9)
Heart	1 (20.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0

Abbreviations: NT: no treatment; OGC: oral glucocorticoids; IVMP: intravenous methylprednisolone; CIS: conventional synthetic immunosuppressants; MTX: methotrexate; AZA: azathioprine; CFM: cyclophosphamide; MMF: mycophenolate mofetil; LPN: leflunomide; BT: biologic therapy; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; GLM: golimumab; RTX: rituximab; TCZ: tocilizumab; HCQ: hydroxychloroquine; NE: nodosum erythema; GL: granulomatous lesions; AU: anterior uveitis; IU: intermediate uveitis; PU: posterior uveitis.

- Tasa de requerimiento de terapia inmunosupresora sistémica según órgano involucrado.
 - **Riñón** (100%, 13/13)
 - **S. nervioso** (86,2%, 25/29)
 - **Ojo** (83,6%, 51/61)
 - **Corazón** (80%, 4/5).
- Los **hombres** requirieron terapia sistémica con mayor frecuencia (53,4% frente a 40,4%;
- N° medio de órganos afectados estadísticamente mayor en tds ($2,2 \pm 1,1$ vs $1,6 \pm 0,8$).

El análisis de regresión logística

- Las principales características clínicas asociada a tto sistémico : **género masculino, estadios Rx más altos y compromiso órgano específico** como pulmón, ojo, parótida, riñón y SN.
- No rx entre prescripción de un tto sistémico con la edad al diagnóstico, o AP de tabaquismo.

Table 4

Demographic and clinical differences between treated and no treated patients with systemic immunosuppressant therapy. Univariate and multivariate analysis.

	Treated	Untreated	Total	p-value	OR (95%CI)	p-value
Number of patients	207	135	342			
Male, n (%)	110 (53.1)	55 (40.7)	165 (48.2)	0.03	1.65 (1.06–2.56)	0.025
Age, mean±SD	47.2±14.9	48.4±15.3	47.7±15.1	0.5		
Follow-up period (years), mean±SD	9.1±5.6	9.2±6.1	9.1±5.8	0.9		
Smoking history, n (%)	75 (36.2)	43 (31.9)	118 (34.5)	0.4		
Number of organs involved, mean±SD	2.2±1.1	1.6±0.8	1.95±1.0	<0.001	1.88 (1.44–2.46)	<0.001
Intrathoracic, n (%)	191 (92.3)	111 (82.2)	302 (88.3)	0.005	2.41 (1.22–4.76)	0.011
Scadding stage				<0.001		
0	16 (7.7)	24 (17.8)	40 (11.7)	0.006	0.41 (0.21–0.82)	0.011
I	90 (43.5)	83 (61.5)	173 (50.6)	0.002	1.61 (0.80–3.24)	0.18
II	76 (36.7)	24 (17.8)	100 (29.2)	<0.001	4.53 (2.05–10.01)	<0.001
≥ III	25 (12.0)	4 (3.9)	29 (8.4)	0.003	8.65 (2.49–30.07)	0.001
Extrathoracic, n (%)	149 (72.3)	85 (63.0)	234 (68.4)	0.07	1.65 (1.03–2.65)	0.037
Skin	63 (30.4)	54 (40.0)	117 (34.2)	0.2		
NE	40 (19.3)	30 (22.2)	70 (20.5)	0.5		
GL	23 (11.1)	24 (17.8)	47 (13.7)	0.1	0.60 (0.32–1.12)	0.11
Eye	51 (24.6)	10 (7.4)	61 (17.8)	<0.001	4.14 (2.01–8.52)	<0.001
AU	23 (11.1)	8 (5.9)	31 (9.1)	0.1	2.08 (0.90–4.82)	0.089
IU	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0.4		
PU	7 (3.4)	0	7 (2.0)	0.04	1.61 (1.03–2.50)	0.035
Panuveitis	12 (5.8)	0	12 (3.5)	0.04	1.64 (1.04–2.56)	0.031
Liver	24 (11.6)	9 (6.7)	33 (9.6)	0.1	1.73 (0.77–3.87)	0.18
Spleen	5 (2.4)	2 (1.5)	7 (2.0)	0.7		
Bone	3 (1.4)	1 (0.7)	4 (1.2)	0.6		
Joint	62 (30.0)	33 (24.4)	95 (27.8)	0.3		
Parotid	8 (3.9)	0 (0)	8 (2.3)	0.03	1.60 (1.39–1.94)	0.025
Kidney	13 (6.3)	0	13 (3.8)	0.02	1.59 (1.38–1.94)	0.022
Hypercalcemia	14 (6.8)	3 (2.2)	17 (5.0)	0.08	3.48 (0.97–12.45)	0.055
Nervous system	25 (12.1)	4 (3.0)	29 (8.5)	0.003	5.00 (1.68–14.84)	0.004
Heart	4 (1.9)	1 (0.7)	5 (1.5)	0.7		

Abbreviations: OR: odds ratio, CI: confidence interval, N: number; SD: standard deviation; NE: nodosum erythema; GL: granulomatous lesions; AU: anterior uveitis; IU: intermediate uveitis; PU: posterior uveitis. OR are adjusted for sex. In bold, significant values (p-value <0.05).

OR are adjusted for sex since this variable was the only one that showed difference with a p value inferior to 0.20 between groups.

	Total n	mean±SD	Treated n	mean±SD	Untreated n	mean±SD	p-value
Creatinine (mg/dL)	329	0.9±0.4	202	1.0±0.4	127	0.8±0.3	0.02
ACE (U/L)	286	76.5±49.7	176	82.0±55.5	110	67.7±37.2	0.02
WBC (10 ⁹ /L)	339	7.0±2.5	204	7.3±2.6	135	6.4±2.2	0.01
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	337	1.6±0.8	203	1.6±0.8	134	1.6±0.7	0.7
Lymphocytes (%)	337	23.9±9.7	203	22.8±9.5	134	25.6±9.8	0.01
Platelets (10 ⁹ /L)	337	259.2±75.9	203	269.0±77.4	134	244.5±71.3	0.04
CRP (mg/dL)	151	3.5±6.1	92	3.7±6.5	59	3.2±5.3	0.6
ESR (mm/hr)	308	26.0±23.8	188	28.0±25.1	120	22.8±21.2	0.05
Albumin (g/dL)	316	4.2±0.4	192	4.2±0.4	124	4.2±0.4	0.4
Total protein (g/dL)	280	7.1±0.7	171	7.2±0.7	109	7.1±0.6	0.4
Total bilirubin (mg/dL)	297	0.7±0.7	181	0.6±0.5	116	0.7±0.9	0.7
ALP (U/L)	322	91.8±91.8	194	94.6±103.7	128	87.4±70.1	0.5
ALT (U/L)	323	31.0±18.3	195	32.3±19.0	128	29.0±17.1	0.1
AST (U/L)	316	27.2±16.8	191	27.8±18.7	125	26.3±13.1	0.4
GGT (U/L)	320	57.9±127.6	193	63.1±143.2	127	49.9±99.2	0.3
Serum calcium (mg/dL)	325	9.4±0.9	197	9.4±0.9	128	9.9±0.9	0.4
PTH (pg/mL)	24	52.5±51.4	21	55.0±54.4	3	35.0±16.5	0.2
25 OH Vit D (ng/mL)	47	19.6±12.6	37	16.5±11.6	10	23.8±15.8	0.3
1,25 diOH Vitamin D (pg/mL)	6	44.0±17.9	4	51.5±12.6	2	29.0±21.2	0.4
Urine calcium (mg/day)	108	276.8±189.0	75	290.3±203.8	33	246.2±148.5	0.2
IGG (g/L)	25	1278.1±670.8	19	1247.2±684.1	6	1376.0±678.2	0.7

- Diferencias significativas en algunos laboratorios entre **grupos tratados y no tratados**:
- **Creatinina** (1,0±0,4 mg/dl vs 0,8±0,3 mg/dl)
- **ACE** (82,0±55,5 µg/L vs 67,7±37,2 µg/L)
- **GB** (7,3±2,6 10⁹/L frente a 6,4±2,2 10⁹/L)
- **Linfocitos** (22,8 ± 9,5 % frente a 25,6 ± 9,8 %;
- **Plaquetas** (269,0 ± 77,4 10⁹/L vs 244± 71,3 10⁹/L .

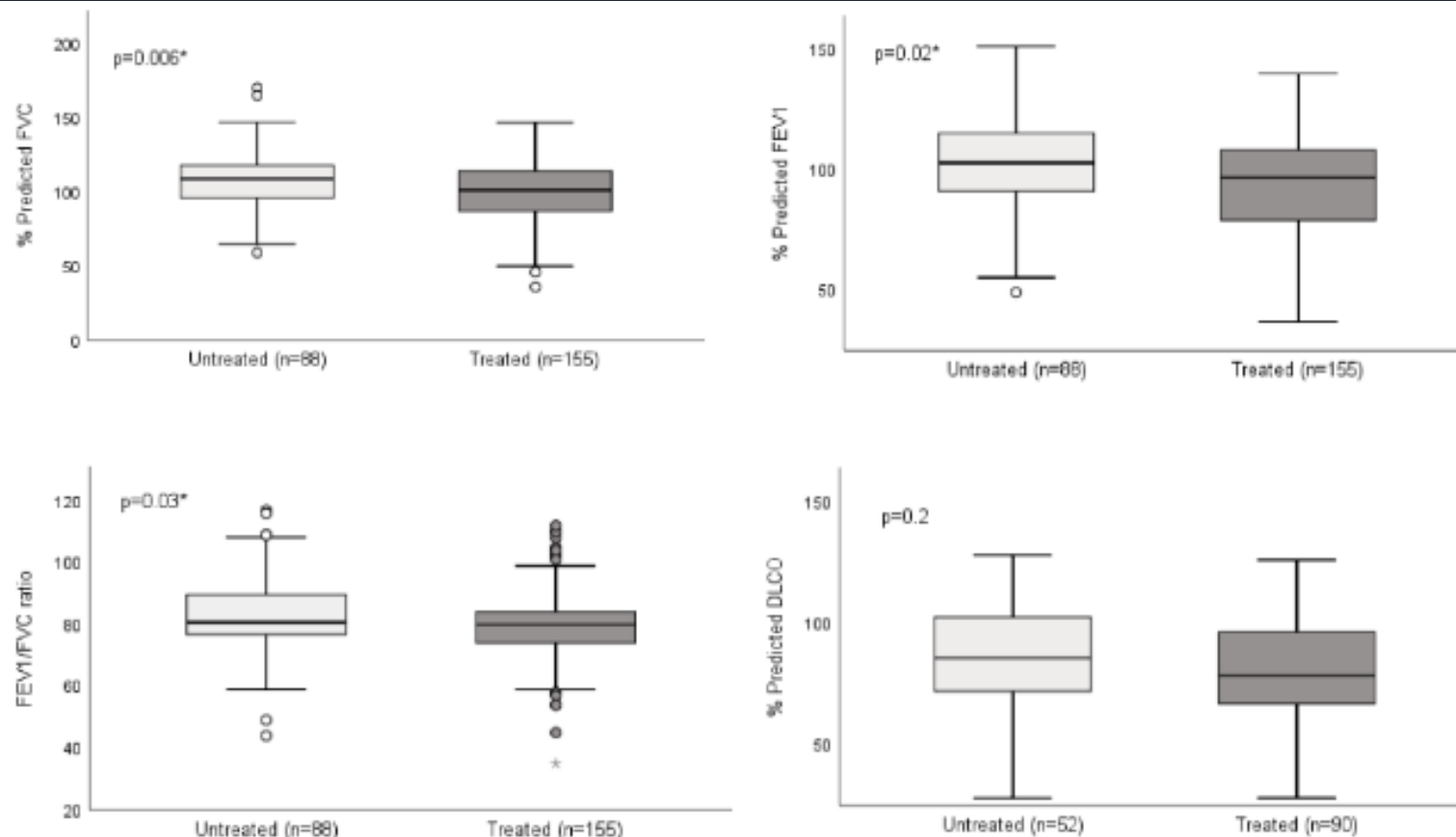


Fig. 2. Pulmonary function tests in patients with sarcoidosis depending on whether they have or not received systemic therapy.

Footnotes: The different graphs included show the differences between patients treated and untreated. A. Percentage (%) of predicted values of forced vital capacity (FVC). B. Percentage (%) of predicted values of forced expiratory volume at first second (FEV1). C. FEV1/FVC ratio. D. Percentage (%) of predicted values of diffusing lung capacity for carbon monoxide (DLCO). * $p < 0.05$.

- Las pruebas de función pulmonar (PFT) estaban disponibles en 243 sujetos.
- Los pacientes tratados tenían una FVC media significativamente más baja ($100,6 \pm 20,8$ % frente a $108,2 \pm 19,4$ %; $p=0,006$), FEV1 ($94,3 \pm 22,6$ % frente a $101,0 \pm 20,3$ %; $p=0,02$) y cociente FEV1/FVC ($79,9 \pm 11,6$ %, $p=0,02$)
- No hubo diferencias en la DLCO media entre tratados y grupos no tratados

Discusión

- 60,5% requirieron tto sistémico. Prednisona oral (60,5%) . Inmunosupresores: 25,4%, Tto biológico 12,9%.
- **Género masculino, compromiso pulmonar, ocular, renal y nervioso** : necesidad de tto sistémico..
- La indicación de terapia sistémica en la literatura oscila entre el **16% y más del 60%** . Razones:
 - Diferentes **criterios utilizados. Sobretratamiento** de la sarcoidosis?.
 - Diferencias **clínicas y demográficas de las diferentes cohortes**
 - Pco más favorable en caucásicos, peor en afroamericanos
- 60,5% requirieron inmunosupresión sistémica similar a otras cohortes caucásicas
 - Estudio de 1810 pacientes caucásicos tds solo el 16% . Podría estar subestimado porque esta cohorte pertenece a una hospital especializado en enfermedades pulmonares.
- Diferencias significativas **entre hombres y mujeres** con respecto a la afectación cutánea y pulmonar.
 - Afectación pulmonar y estadios más avanzados en hombres (FR para la prescripción de terapia)
 - La afectación renal , ocular y del sistema nervioso : complicaciones potencialmente mortales.

- No asociación entre la edad del diagnóstico y la prescripción del tratamiento
 - En una cohorte polaca: mayor riesgo de necesidad de tratamiento sistémico > 50 años .
- Los **glucocorticoides orales** siguen siendo el tratamiento estándar **de 1ª línea** en sarcoidosis
- 2ª línea : MTX y AZT (42,0%). Todos recibieron 1º corticoides previa o simultáneamente.
- 3ª línea: tto biológicos 21,3%. Resultados satisfactorios en el manejo de casos refractarios y graves
 - **Adalimumab** fue el más utilizado (único aprobado por la FDA y EMA (para uveítis no anterior no infecciosa)).

Limitaciones de nuestro estudio:

- ☐ Naturaleza **retrospectiva**.
- ☐ Datos sobre clínica y p. diagnósticas no fueron recolectados sistemáticamente.
- ☐ Cohorte étnicamente homogéneo, **caucásicos** y seguido en el mismo hospital > 20 años. No puede extrapolarse a otras poblaciones.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Review Article

“How we treat” clinical dilemmas in antiphospholipid syndrome: A case-based approach

Irene Cecchi^{a,b,1}, Massimo Radin^{a,b,1}, Silvia Grazietta Foddai^a, Marta Arbrile^{a,b}, Alice Barinotti^a, Elena Rubini^a, Alessandro Morotti^c, Vittorio Pengo^{d,e}, Dario Roccatello^{a,b}, Savino Sciascia^{a,b,*}

^a University Center of Excellence on Nephrologic, Rheumatologic and Rare Diseases (ERK-net, ERN-Reconnect and RITA-ERN Member) with Nephrology and Dialysis Unit and Center of Immuno-Rheumatology and Rare Diseases (CMID), Coordinating Center of the Interregional Network for Rare Diseases of Piedmont and Aosta Valley (North-West Italy), San Giovanni Bosco Hub Hospital and University of Turin, Turin, Italy

^b School of Specialization of Clinical Pathology, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Italy

^c Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Orbassano, Italy

^d Thrombosis Research Laboratory, Department of Cardio-Thoracic-Vascular Sciences and Public Health, University of Padua, Padua, Italy

^e Arianna Foundation on Anticoagulation, Bologna, Italy



- **SAF:** enf. autoinmune caracterizada por **trombosis** (arterial, venosa, y microvascular) y/o **morbilidad del embarazo** que ocurre en sujetos persistentemente + aPL.
- Gran variabilidad de escenarios clínicos y de laboratorio.
- Pueden no cumplir completamente los criterios de clasificación para SAF manifiesto. Desafío en términos de tratamiento y manejo general.
- Nuestro objetivo es presentar una colección de **escenarios** desafiantes de pacientes que dieron positivo para aPL y discutir literatura disponible para guiar las estrategias terapéuticas.
- Clasificación actual del laboratorio:
 - Los criterios para APS incluyen la presencia de AL, aCL o anticuerpos anti- β 2-glucoproteína I (a β 2GPI) **en dos ocasiones separadas con al menos 12 semanas de diferencia.**

Antiphospholipid syndrome is present if at least 1 of the clinical criteria and 1 of the laboratory criteria that follow are met*

Criterios de la clasificación de Sidney de SAF

1. Vascular thrombosis[¶]

One or more clinical episodes^Δ of arterial, venous, or small vessel thrombosis[◇], in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (ie, unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

- a. One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus; or
- b. One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: (i) eclampsia or severe preeclampsia defined according to standard definitions, or (ii) recognized features of placental insufficiency[§]; or
- c. Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than 1 type of pregnancy morbidity, it is strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Antiphospholipid syndrome is present if at least 1 of the clinical criteria and 1 of the laboratory criteria that follow are met*

strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Laboratory criteria[¶]

- 1. LA present in plasma, on 2 or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies).
- 2. aCL of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (ie, >40 GPL or MPL, or >the 99th percentile), on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA.
- 3. Anti-beta2 glycoprotein I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer >the 99th percentile), present on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures.

Caso 1:

- **Mujer persistentemente positiva para aPL a títulos bajos y un evento trombotico venoso único previo. Puede suspender anti- vitamina K ?**
 - 38 años . Hace 7 años, TVP tibial anterior sin antecedentes de trauma, cáncer, cirugía, uso ACOS o cualquier otra condición concomitante o favorable.
 - IMC : 20 . No FRCV adicionales.
 - Título bajo (21 U/mL) de **Ac a β 2GPI IgG** (normal: 15 U/ml), **y AL, aCL IgG e IgM, ANA y Ac anti ADN de doble cadena negativos**. Confirmado 12 semanas después .
 - Antivitamina K (AVK) (INR 2-3) durante 7 años sin eventos tromboticos.



Discusión del caso :

- TVP no provocada, aPL persistentemente + títulos bajos aislados : no criterios de SAF .
- Nivel de evidencia disponible apoyan una implicación patogénica de los títulos bajos de aPL para el desarrollo de la trombosis.

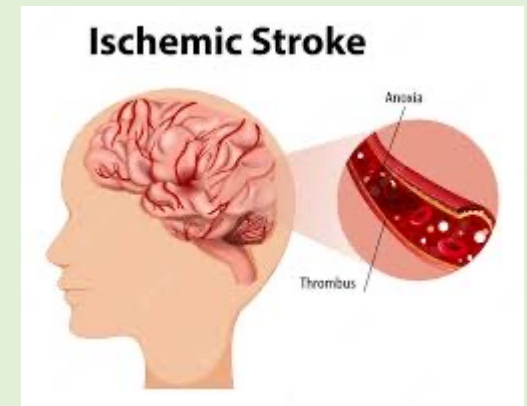
- El **perfil de aPL y caracterización**, más que la mera presencia de aPL, son los verdaderos factores predictores
- Papel de anticuerpos **aβ2GPI aislados**: prueba de **especificidad de dominio**.
 - Especificidad de Dominio 4/5 : más f en en portadores de aPL asintomáticos y en pacientes no SAF .
- **Anticoagulación sí, pero cuanto tº?**
- Ausencia de FRCV. Perfil bajo riesgo
 - **Riesgo de hemorragias** (menometrorragias)
 - Riesgo de **eventos obstétricos** en un posible embarazo futuro. La evidencia reciente respalda el papel de aPL, **incluso en título bajo-medio**, en la inducción de complicaciones del embarazo .

Conclusión:

- **Títulos bajos aβ2GPI IgG + ausencia de AL + falta de enf. autoinmune : perfil de aPL de bajo riesgo.**
- Evaluar interrupción del tratamiento con AVK, y la terapia **antiplaquetaria** alternativa.
- Considerar las **preferencias de la paciente**.

Caso 2:

- Varón 36 años ACVA, **TAC** : afectación arteria cerebral anterior. **Trombólisis intravenosa**. Ecocardiogramas y Doppler TSA normal.
- **AL y aCL IgG positivos (72 GPL)** pruebas a **títulos medios-altos Ac** se confirmaron 3 meses después (aCL IgG 55 GPL).
- FRCA: **HTA 1ª pobre control en tto y obesidad clase II (IMC 35)** .
- Laboratorio : **dislipemia, glucemia y TTPa**.
- Comenzó con terapia antiplaquetaria dual (DAT), antihipertensivo adicional y estatinas.



Discusión del caso

- Directrices actuales sobre el manejo a largo plazo de eventos arteriales en la población general:
- **SAT** si evento es marginal y sin FRCV , de lo contrario **DAT** . Si **causa cardiaca, anticoagulación**.
- Si FRCV o alto riesgo de recurrencia: tto combinado de **AC + antiagregantes** (valorar riesgo sangrado)
- Si **SAF: anticoagulación a largo plazo (estándar de oro)** es superior frente antiagregación .
- Objetivo: **INR: 2-3** . Si **trombosis arterial** INR 3-4 (elevado riesgo de hemorragia).

- Riesgo intrínseco de eventos CV debido a la activación de varias vías:
 1. **Disfunción endotelial** (sobreexpresión de F. tisular y F de crecimiento endotelial vascular, C y activación plaquetaria)
 2. **Aterosclerosis acelerada**
 3. **Alteración de la coagulación**
 4. **Alteración de la homeostasis de la fibrinólisis:** efecto proinflamatorio y estado protrombótico.
- **Estricto control de FRCV** es un importante en control de la enfermedad en APS.
 - Antihipertensivo y estatinas (pleiotrópica e inmunomoduladora)
- **AL : predictor más alto** de eventos trombóticos. Siendo mayor en **perfil triple APL +** .

Conclusión:

- **Perfil de alto riesgo**
- **Múltiples comorbilidades CV** :(HTA, obesidad y DL) : **AVK con INR objetivo 2-3 + antiplaquetarios + estatina.**

Estratificación de riesgo:

- **aGAPSS:** validada para predecir la desarrollo de manifestaciones clínicas de APS que combina perfil aPL y factores CV tradicionales.
- **Estudio de laboratorio** completo adicional:
 - Perfil de aPL, Ac aCL y aβ2GPI (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas como quimioluminiscentes).
- Positividad de aPL + **quimioluminiscencia** aumenta el valor pco.

En conclusión:

- Tratamiento estricto.
- **Manifestaciones potencialmente mortales** y con fuerte impacto en la **calidad de vida** .
- **Anticoagulación es obligatoria**
- **Control de FRCV**

Table 1

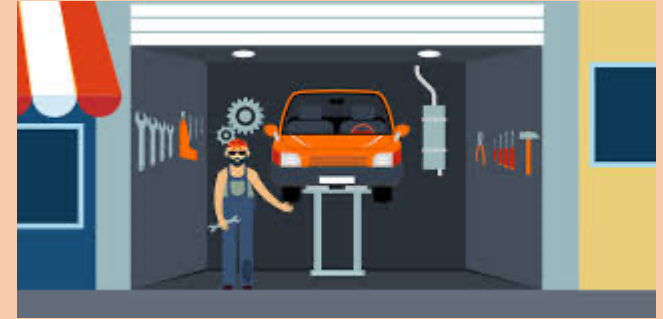
Calculation of the adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) of the patient discussed in Case 2.

aGAPSS		Patient
Hyperlipidemia	3	Y
Arterial hypertension	1	Y
aCL IgG/IgM	5	Y
aβ2GPI IgG/IgM	4	N
LA	4	Y
Total score	-	10

aCL means anticardiolipin antibodies; aβ2GPI, anti-β2-glycoprotein I antibodies; LA, lupus anticoagulant; Y, yes; N, no.

Caso 3:

- **Paciente con evento trombótico venoso previo y un pasado de AL positivo**
- Varón 54 años, mecánico. TVP hace 10 años (trabajo físico intenso y deshidratación).
- **AL persistentemente +. Warfarina** (objetivo INR 2-3) indefinida.
- **AL + basada para aPTT**, pero no confirmado en pruebas basadas en dRVVT.
- Podría interrumpir tto anticoagulante?



Discusión del caso

- **AL + aislado** , anticoagulante oral, **muy dudoso trombosis** provocado lejano.
- **AL difícil de estandarizar**, población heterogénea de especificidades aPL parcialmente identificado.
- Ideal: muestra previo a anticoagulación . Mejora de la reproducibilidad /estandarización .
- Opciones alternativas :
 - I dilución del plasma del paciente en una mezcla de plasma normal
 - II uso de ensayos integrados para la detección de AL en comparación con los tres pasos procedimiento,
 - III uso de procedimientos de prueba (supuestamente) menos afectados por anti anticoagulantes,
 - IV uso de antídotos o neutralizadores para reducir in vitro la actividad de los anticoagulantes (si el paciente es tratado con anticoagulantes directos) anticoagulantes),
 - V interrupción de la anticoagulación (cambio de antagonistas de vitamina K por HBPM)
 - VI pruebas de Taipan/Ecarine que podrían permitir una mejor interpretación en muestras anticoaguladas .

- **AL** : ensayo fxal de coagulación, mide la capacidad de aPL para prolongar e. de coagulación dependientes de FL.
- **AL**: principal FR trombótico. **Triple positividad de aPL**, mayor
- AL aislado : interés para la comunidad investigadora.
- **AC fosfatidilserina/protrombina** (aPS/PT) determinante principal de la actividad de AL.
- **AL + aislada** : podría beneficiarse de pruebas de Ac **aPS/PT**.
- Si **negativos** sugerir **evitar tto anticoagulante** oral a largo plazo no justificado.
- Anticuerpos aPS/PT aún no están incluidos en los criterios de clasificación .

Conclusión:

- TVP posiblemente provocada (bipedestación+ deshidratación). La AL concurrente hizo la suspensión del tratamiento AVK difícil.
- Podría ser **crucial la determinación de la prueba de anticuerpos aPS/PT**.

Caso 4:

- **Paciente con aPL sin SAF evidente pero características concomitantes con enfermedad sistémica autoinmune**

- Mujer 28 años , Ac **a β 2GPI IgG** a título medio y **ANA positivos** (título medio-alto, patrón homogéneo) en analítica previa a la concepción.
- No AP trombóticos ni clínica. No manifestaciones autoinmunes definidas.
- **Livedo reticularis** en EEII + 2 **abortos espontáneo** < 10ª semana de gestación.
- No FRCV tradicional

La paciente desearía volver a intentar quedar embarazada y pregunta por tu consejo



Discusión del caso

- No cumplió los criterios de clasificación SAF . Evaluación cuidadosa de su riesgo individual es obligado.
- La ausencia de eventos trombóticos previos y FRCV : **bajo riesgo de trombosis**
- No se recomienda aspirina . Solo **HBPM** en circunstancias de alto riesgo.
- Se necesitan biomarcadores y nuevas especificidades de Ac como herramientas pco.
- El **Ac a β 2GPI** representa el aPL más relevante y patogénico (complicaciones trombóticas y del embarazo).
- **Prueba triple positiva de aPL** : la de mayor riesgo.
- Discriminando entre especificidades de dominio (**anticuerpos a β 2GPI-D4/5 vs. -D1**) : elemento clave para estratificar mejor el riesgo.

- Revisión sistemática reciente de **Radin et al.**:
 - 15 estudios y confirmó la fuerte importancia clínica de Anticuerpos IgG e IgM aPS/PT.
 - Esto fortalece su uso para el dgco y pco, no solo investigación .
- Características serológicas y clínicas (ANA positivo y livedo reticularis) sumado a la corta edad : **estricta monitorización clínica** y de laboratorio.
- **Directrices actuales:**
 - Considerar el **tratamiento con LDA** en pérdidas tempranas del embarazo y la concomitante presencia LES en aquellos aPL pacientes + , independientemente de su perfil de aPL y la presencia de FRCV .
 - Preconcepción cuidadosa, incluida la prueba de ENA.

- Las directrices de la Sociedad Europea de Derechos Humanos Reproducción y Embriología han cambiado la definición de aborto recurrente a 2 o más episodios
 - Detectar aPL después de dos abortos espontáneos tempranos para establecer estrategias de tto preventivo .
- No cumplió con los criterios de clasificación de SAF
- Basado en el papel de **aPL y disregulación autoinmune** en la patogenia de la pérdida temprana del embarazo, podrían proponerse :
 - **LDA** al régimen estándar, (datos limitados , pequeños estudios para abordar la seguridad y la eficacia de antiplaquetarios en portadores de aPL)
 - **Hidroxicloroquina** (200-400 mg/día) como agente inmunomodulador, perfil de seguridad favorable en embarazo.
 - Considerar el uso **de HBPM** a dosis profilácticas .
- Después evaluación cuidadosa del perfil de riesgo hemorrágico individual.

Conclusión

- Casos frecuentes en la práctica clínica
- **Falta de estrategias de gestión sólidas** y basadas en pruebas
- Escenarios clínicos desafiantes para los médicos.
- Anticoagulantes -piedra angular del tratamiento. **¿ Se puede suspender la anticoagulación? .**
- No todas las pruebas "aPL positivas" pueden ser clínicamente relevantes.
- **No definición uniforme** sino que abarca una espectro clínico heterogéneo.
- Una definición más completa de “SAF” o manifestaciones clínicas relacionadas con aPL debe ser considerado para apoyar futuras investigaciones y guiar una más gestión personalizada´

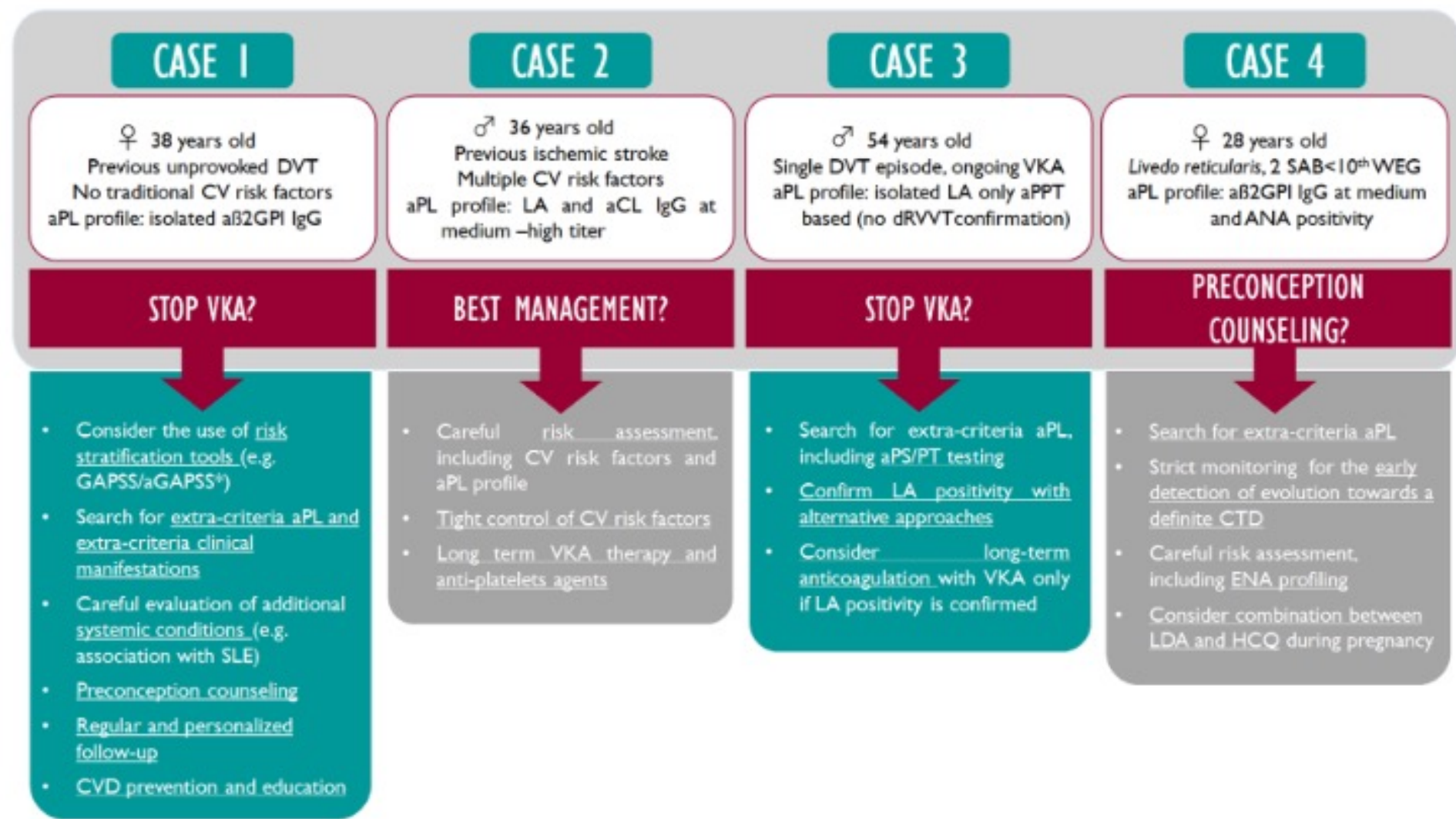


Fig. 1. Four clinical scenarios and practical approaches.

DVT means deep vein thrombosis; CV, cardiovascular; aPL, antiphospholipid antibodies; aβ2GPI, anti-β2 glycoprotein I antibodies; VKA, vitamin K antagonist; GAPSS, global antiphospholipid syndrome score; aGAPSS, adjusted global antiphospholipid syndrome score; SLE, systemic lupus erythematosus; CVD, cardiovascular disease; LA, lupus anticoagulant; aCL anti-cardiolipin antibodies; aPS/PT, antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies; SAB, spontaneous abortion; WEG, weeks of gestation; ANA, anti-nuclear antibodies; LDA, low dose aspirin; HCQ, hydroxychloroquine. *Sciascia et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatology (Oxford). 2013 Aug; 52(8):1397–403.

Original article

Deep vein thrombosis symptoms and 30-day mortality in acute pulmonary embolism



Álvaro Dubois-Silva^{a,b,*}, Cristina Barbagelata-López^a, Patricia Piñeiro-Parga^a, Luciano López-Jiménez^c, Antoni Riera-Mestre^d, Sebastian Schellong^e, Judith Catella^f, Marijan Bosevski^g, Mireia Roca Toledo^h, Manuel Monrealⁱ, the RIETE Investigators¹

^a Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), A Coruña, Spain

^b Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, Spain

^c Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

^d Department of Internal Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^e Department of Medical Clinic, Municipal Hospital of Dresden Friedrichstadt, Dresden, Germany

^f Department of Internal Medicine, Hôpital Édouard Herriot, Lyon, France

^g Faculty of Medicine, University Cardiology Clinic, Skopje, Republic of Macedonia

^h Department of Internal Medicine, Hospital Comarcal de L'Alt Penedès, Vilafranca del Penedès, Barcelona, Spain

ⁱ Department of Internal Medicine, Hospital Germans Trias i Pujol, Chair for the Study of Thromboembolic Disease, Faculty of Health Sciences, UCAM, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, Spain

- En EP , TVP concomitante en EEII : predictor independiente de muerte
- Se desconoce el mecanismo que justifique esta asociación.
- **Coexistencia** de la TVP sintomática en series publicadas : **44% y el 71%**, según se realizaron pruebas sistemáticamente o no.
- Sólo el **42% - 51 %** de los pacientes con **EP y TVP**: síntomas TVP
- Mayor mortalidad. **Ninguna guía de práctica clínica lo consideró** para predecir la mortalidad temprana entre los pacientes con EP aguda con TVP concomitante

¿¿La presencia de síntomas en la TVP influye en el pco??

- **RIETE** , que es un registro continuo, internacional de pacientes con ETE.
- En el estudio actual, comparamos la mortalidad por todas las causas y la relacionada con la EP dentro los primeros 30 días en pacientes con TEP aguda sintomática y concomitante TVP en EEII, según la presencia o ausencia de síntomas

Métodos

- Datos RIETE , de **398 hospitales en 29 países**
- Dgcos consecutivos con **ETE agudo**, confirmado con pruebas objetivas, seguidos un mínimo de 30 días.
- P. de confirmación:
 - Gammagrafía (V/Q), angiografía pulmonar, TC de tórax
 - Venografía de contraste o ultrasonografía de compresión (CUS) para confirmación de la TVP.

Diseño y definiciones del estudio

- Pacientes con TEP sintomática aguda y TVP EEII desde **marzo de 2001 hasta junio de 2021**
- **Excluidos** : TEP asintomática y aquellos sin un dgco confirmado de TVP concomitante.
- Incluidos: TVP proximal confirmada y síntomas de EP (disnea, dolor, hemoptisis y/o síncope) sin una prueba confirmatoria.

Definiciones

- TVP sintomático si dolor o hinchazón.
- **Resultados primarios** : mortalidad por todas las causas y la relacionada con la EP en 30 días.
- **Los resultados secundarios**: TEV recurrente y sangrado mayor
- EP fatal . muerte <10 días desde EP sintomática, en ausencia de dgco alternativa.
- **EP recurrente**: insuficiencia respiratoria, síntomas y un nuevo desajuste V/Q en la gammagrafía , o un nuevo defecto de perfusión intraluminal en TAC
- **TVP recurrente**: nuevo segmento de vena no comprimible, o un aumento de la diámetro de la vena > 4 mm

- **Eventos hemorrágicos "mayores"** si requerían 2º o más transfusiones, o retroperitoneal, espinal o intracraneal, intratecal, intraocular, intrapericárdico o cuando eran fatales.
- **Hemorragia fatal** : muerte < 10 días del sangrado mayor, en el ausencia de dgco alternativa.
- **TVP proximal**: límite superior estaba por encima de la vena poplítea.
- **Hemorragia importante reciente** :< 30 días antes del diagnóstico de TEP.
- **Cáncer activo**: diagnosticado < 3 meses previos al TEV índice, MTTs o con tratamiento actual (cirugía, Qt, Rt, hormonal).
- **TEV 2ª a la cirugía** : < 2 meses del procedimiento, y **2º a inmovilización** si < 2 meses posteriores.(≥4 días).
- Todos los recurrencias clínicamente sospechosas durante 30 días: V/Q gammagrafía pulmonar o TAC, CUS o venografía de contraste.

Análisis estadístico

- Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado (bilateral) y la prueba de Fisher Prueba exacta (bilateral).
- Las variables continuas se reportaron como media y error estándar de la media y comparados usando la prueba t de Student.
- Razones de probabilidades y se calcularon los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%.
- Tiempo cero fue la fecha de diagnóstico del índice EP, y los participantes fueron censurados en el momento de la muerte.
- Los riesgos por todas las causas y relacionados con mortalidad por ETE a 30 días según la presencia o ausencia de síntomas de TVP se evaluaron mediante modelos de regresión de Cox.
- Para modelos multivariados, consideramos los factores previamente informados como significativos desde el punto de vista pronóstico no puede o se piensa que es clínicamente relevante, y las covariables identificadas en análisis bivariados como predictores de mortalidad por todas las causas y relacionada con la EP.

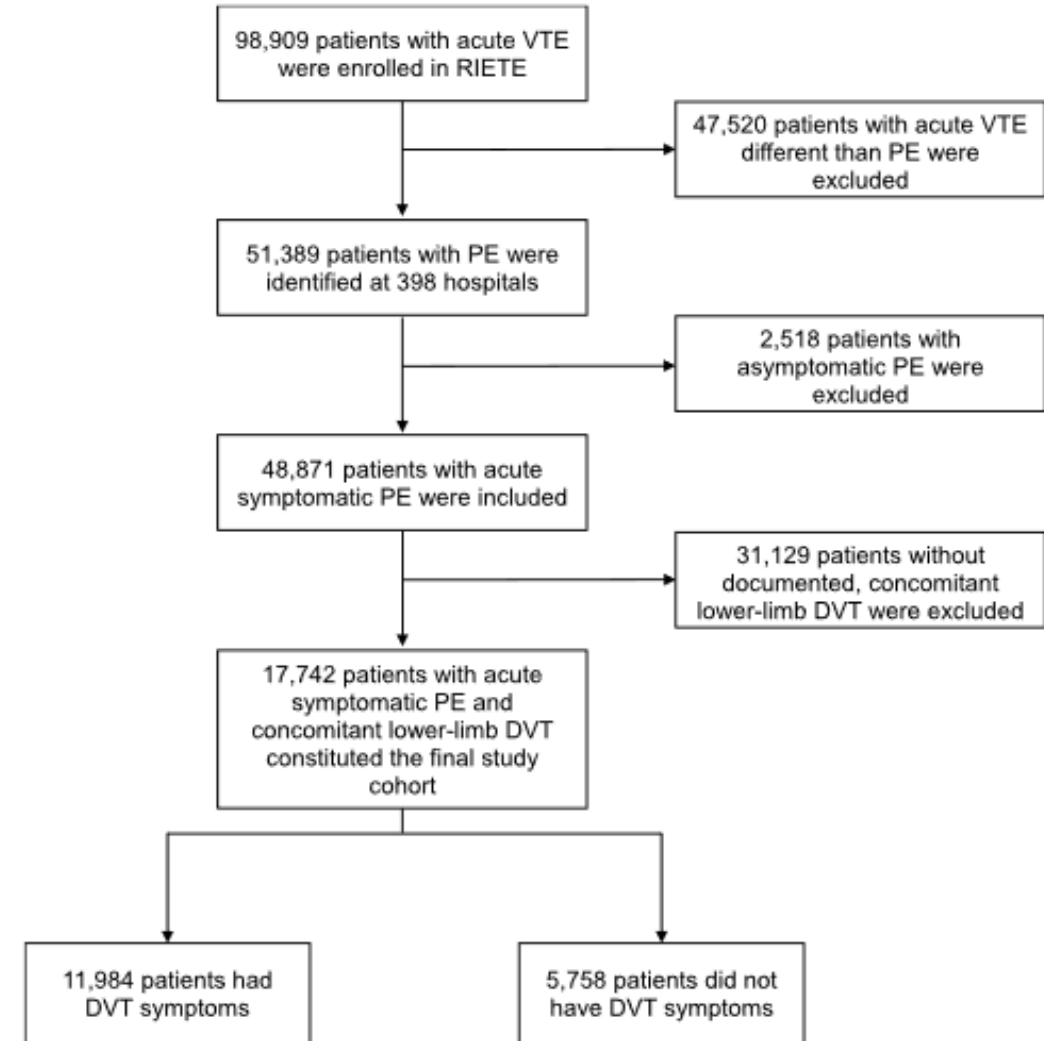


Fig. 1. Study cohort flow diagram.

Abbreviations: VTE: venous thromboembolism; RIETE: Registro Internacional de Enfermedades Tromboembólicas; PE: pulmonar embolism; DVT: deep

Table 1

Clinical characteristics of 17,742 patients with acute PE and concomitant lower-limb DVT, according to the presence or absence of DVT symptoms.

	DVT symptoms	No DVT symptoms	Odds ratio (95%CI)
Patients, N	11,984	5,758	
Clinical characteristics,			
Sex (male)	6,256 (52%)	2,921 (51%)	1.06 (1.00–1.13)
Age (mean years±SD)	65.1±17.1	69.1±15.2 [†]	p < 0.001
Body weight (mean kg±SD)	78.1±16.7	77.5±16.4 [*]	p=0.039
Risk factors for VTE,			
Active cancer	2,074 (17%)	852 (15%) [†]	1.21 (1.10–1.31)
Surgery	1,100 (9.2%)	587 (10%) [*]	0.89 (0.80–0.99)
Immobilization for ≥4 days	2,579 (22%)	1,213 (21%)	1.03 (0.95–1.11)
Use of estrogens	739 (6.3%)	198 (3.5%) [†]	1.85 (1.57–2.17)
Pregnancy/postpartum	88 (0.73%)	19 (0.33%) [†]	2.23 (1.36–3.67)
None of the above (unprovoked)	6,321 (53%)	3,227 (56%) [†]	0.88 (0.82–0.93)
Leg varicosities	2,443 (22%)	1,017 (20%) [†]	1.16 (1.07–1.26)
Prior VTE	1,995 (17%)	1,029 (18%) [*]	0.92 (0.84–1.00)
Concomitant diseases,			
Chronic heart failure	912 (7.6%)	409 (7.1%)	1.08 (0.95–1.21)
Chronic lung disease	1,554 (13%)	741 (13%)	1.01 (0.92–1.11)
Recent major bleeding	269 (2.2%)	146 (2.5%)	0.88 (0.72–1.08)
Concomitant therapies,			
Antiplatelet	1,664 (15%)	986 (18%) [†]	0.78 (0.72–0.85)
Corticosteroids	1,117 (10%)	492 (9.3%)	1.10 (0.98–1.23)
Laboratory tests,			
Anemia ^a	3,650 (30%)	1,723 (30%)	1.03 (0.96–1.10)
Platelet count <100,000/mm ³	308 (2.6%)	136 (2.4%)	1.09 (0.89–1.34)
CrCl levels <60 mL/min	3,977 (33%)	2,270 (39%) [†]	0.76 (0.72–0.81)
DVT characteristics,			
Proximal DVT	9,914 (84%)	4,390 (76%) [†]	1.56 (1.44–1.68)
Bilateral DVT	996 (8.8%)	626 (12%) [†]	0.73 (0.66–0.81)

Abbreviations: PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis; SD, standard deviation; VTE, venous thromboembolism; CrCl, creatinine clearance.

^{*} p < 0.05.[†] p < 0.01.[‡] p < 0.001.^a Hemoglobin content <13 g/dL for men and <12 g/dL for women.

Table 2

Clinical presentation of the PE in 17,742 patients with acute PE and concomitant lower-limb DVT, according to the presence or absence of DVT symptoms.

	DVT symptoms	No DVT symptoms	Odds ratio (95%CI)
<i>Patients, N</i>	11,984	5,758	
Signs and symptoms,			
Dyspnea	9,469 (80%)	4,736 (83%) [‡]	0.82 (0.76–0.89)
Chest pain	4,972 (43%)	2,582 (46%) [‡]	0.88 (0.83–0.94)
Hemoptysis	611 (5.3%)	288 (5.1%)	1.03 (0.89–1.19)
Syncope	1,451 (12%)	1,097 (19%) [‡]	0.59 (0.54–0.64)
SBP levels <90 mm Hg	324 (2.7%)	231 (4.0%) [‡]	0.66 (0.56–0.79)
Heart rate ≥110/minute	2,176 (19%)	1,266 (23%) [‡]	0.80 (0.74–0.86)
Sat O ₂ levels <90% (N = 9,969)	1,623 (25%)	1,100 (31%) [‡]	0.74 (0.67–0.81)
Diagnostic tools,			
Helical CT-scan	9,154 (76%)	4,713 (82%) ⁺	0.72 (0.66–0.78)
Ventilation/perfusion lung scan	1,644 (14%)	706 (12%) [‡]	1.14 (1.03–1.25)
Pulmonary arteriography	132 (1.1%)	33 (0.6%) [‡]	1.93 (1.32–2.83)
Compression ultrasonography only	1,054 (8.8%)	306 (5.3%) [‡]	1.72 (1.51–1.96)

Burden of the PE,			
Subsegmental only	192 (1.6%)	79 (1.4%)	1.17 (0.90–1.52)
Segmental	1,031 (8.6%)	480 (8.3%)	1.04 (0.92–1.16)
Lobar	1,769 (15%)	814 (14%)	1.05 (0.96–1.15)
More central	2,856 (24%)	1,829 (32%) [‡]	0.67 (0.63–0.72)
Not available information	6,136 (51%)	2,556 (44%) [‡]	1.31 (1.23–1.40)
Laboratory tests,			
Raised troponin levels (N = 8,773)	1,891 (35%)	1,644 (49%) [‡]	0.57 (0.52–0.62)
Echocardiogram (N = 8,524),	5,362	3,162	
RV dysfunction (N = 7,162)	949 (21%)	742 (28%) [‡]	0.69 (0.61–0.77)
PAP levels >45 mm Hg (N = 4,590)	1,116 (39%)	896 (51%) [‡]	0.61 (0.54–0.69)
TAPSE < 16 mm (N = 3,294)	322 (16%)	281 (23%) [‡]	0.63 (0.53–0.76)
Simplified PESI,			
Low risk	4,712 (39%)	1,848 (32%) [‡]	1.37 (1.28–1.47)
High risk	7,272 (61%)	3,910 (68%) [‡]	0.73 (0.68–0.78)

Abbreviations: PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis; SBP, systolic blood pressure; RV, right ventricle; PAP, pulmonary artery pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index.

Resultados

- Desde marzo de 2001 hasta junio de 2021: 98.909 pacientes con TEV confirmado objetivamente inscrito en RIETE.
- 13.867 (78,2 %) diagnosticados mediante TAC, 2.350 (13,2%) gammagrafía pulmonar V/Q y 165 (0,9%) angiografía pulmonar.
- 1370 (7,7%) fueron diagnosticados por síntomas de TEP y TVP proximal confirmada por CUS.
- El diagnóstico de TVP fue establecida por USC en 17.396 (98%), y por venografía de contraste en 346 (2,0%) pacientes.

- **TVP sintomático:**
 - Más jóvenes y más propensos a tener cáncer, TVP rx con estrógenos, várices o TVP proximal que aquellos sin síntomas .
 - Menos probable TEV no provocado, antiplaquetarios, TVP bilateral o insuficiencia renal al inicio del estudio
 - Menos f. disnea, dolor torácico y síncope al dgco.

- **TVP asintomático:**
 - Signos de gravedad más frecuentes: TAS <90 mmHg, Fc $\geq$ 110/minuto y sat O2 <90%
 - Niveles elevados de Trop T o disfx de VD en eco.
 - EP de alto riesgo según sPESI puntuación, y recibir trombolíticos como terapia inicial .

Tratamiento

- La mayoría de los pacientes con o sin síntomas de TVP (82 % frente a 81 %) recibieron **HBPM**.
- Los pacientes sin síntomas de TVP recibieron > **frecuencia heparina no fraccionada e inserción de un filtro en VC inferior** como tto inicial .
- **Antag. vitamina K:** tratamiento a término en el 61% sintomáticos y el 58% de los pacientes no sintomáticos,

Table 3

Treatment strategies in 17,742 patients with acute PE and concomitant lower-limb DVT, according to the presence or absence of DVT symptoms.

	DVT symptoms	No DVT symptoms	Odds ratio (95%CI)
Patients, N	11,984	5,758	
Initial therapy,			
Low-molecular-weight heparin	9,874 (82%)	4,647 (81%) [†]	1.12 (1.03–1.21)
Mean LMWH doses (IU/kg/day)	178±41	177±41	p = 0.054
LMWH doses <100 IU/kg/day	505 (5.2%)	261 (5.6%)	0.91 (0.78–1.06)
Unfractionated heparin	1,105 (9.2%)	596 (10%) ⁺	0.88 (0.79–0.98)
Direct oral anticoagulants	346 (2.9%)	127 (2.2%) [†]	1.32 (1.07–1.62)
DOACs at recommended doses	311 (2.6%)	111 (1.9%) [†]	1.36 (1.09–1.69)
Fondaparinux	231 (1.9%)	109 (1.9%)	1.02 (0.81–1.28)
Thrombolytic drugs	277 (2.3%)	203 (3.5%) [†]	0.65 (0.54–0.78)
Insertion of an IVC filter	482 (4.0%)	279 (4.8%) ⁺	0.82 (0.71–0.96)
Long-term therapy,			
Vitamin K antagonists	7,368 (61%)	3,316 (58%) [†]	1.18 (1.10–1.25)
Low-molecular-weight heparin	2,800 (23%)	1,415 (25%)	0.94 (0.87–1.01)
Mean LMWH doses (IU/kg/day)	152±44	150±45	p = 0.206
LMWH doses <100 IU/kg/day	335 (12%)	185 (13%)	0.91 (0.75–1.10)
Direct oral anticoagulants	1,350 (11%)	817 (14%) [†]	0.77 (0.70–0.84)
DOACs at recommended doses	953 (8.0%)	508 (8.8%)	0.89 (0.80–1.00)
Fondaparinux	57 (0.48%)	30 (0.52%)	0.91 (0.59–1.42)

Abbreviations: PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis; LMWH, low-molecular-weight heparin; IU, international units; DOACs, direct oral anticoagulants; IVC, inferior vena cava.

Table 4

Thirty-day outcomes according to the presence or absence of DVT symptoms.

	DVT symptoms	No DVT symptoms	Rate ratio (95% CI)
<i>Patients, N</i>	11,984	5,758	
Primary outcome,			
Death	497 (4.1%)	164 (2.8%) [†]	1.48 (1.23–1.77)
<i>Causes of death,</i>			
Pulmonary embolism	118 (1.0%)	38 (0.7%)*	1.50 (1.04–2.16)
Bleeding	24 (0.2%)	8 (0.1%)	1.44 (0.65–3.21)
Disseminated cancer	116 (1.0%)	39 (0.7%)*	1.43 (1.00–2.06)
Respiratory insufficiency	44 (0.4%)	12 (0.2%)	1.76 (0.93–3.34)
Infection	36 (0.3%)	14 (0.2%)	1.24 (0.67–2.29)
Unknown	45 (0.4%)	15 (0.3%)	1.44 (0.80–2.59)
Heart failure	14 (0.1%)	9 (0.3%)	0.75 (0.32–1.73)
Sudden, unexpected	18 (0.2%)	3 (0.05%)	2.89 (0.85–9.80)
Secondary outcomes,			
Recurrent PE	74 (0.6%)	40 (0.7%)	0.89 (0.60–1.31)
Recurrent DVT	50 (0.4%)	16 (0.3%)	1.50 (0.86–2.64)
Major bleeding	172 (1.4%)	106 (1.8%)*	0.78 (0.61–0.99)
Gastrointestinal	62 (0.5%)	28 (0.5%)	1.06 (0.68–1.66)
Intracranial	22 (0.2%)	13 (0.2%)	0.81 (0.41–1.61)
Hematoma	47 (0.4%)	29 (0.5%)	0.78 (0.49–1.24)

- No se detectaron diferencias significativas en **resultados secundarios**; sangrado fatal ,PE y TVP recurrente
- En el **análisis multivariable**, pacientes con síntomas de TVP tenían un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y relacionados con EP a los 30 días .

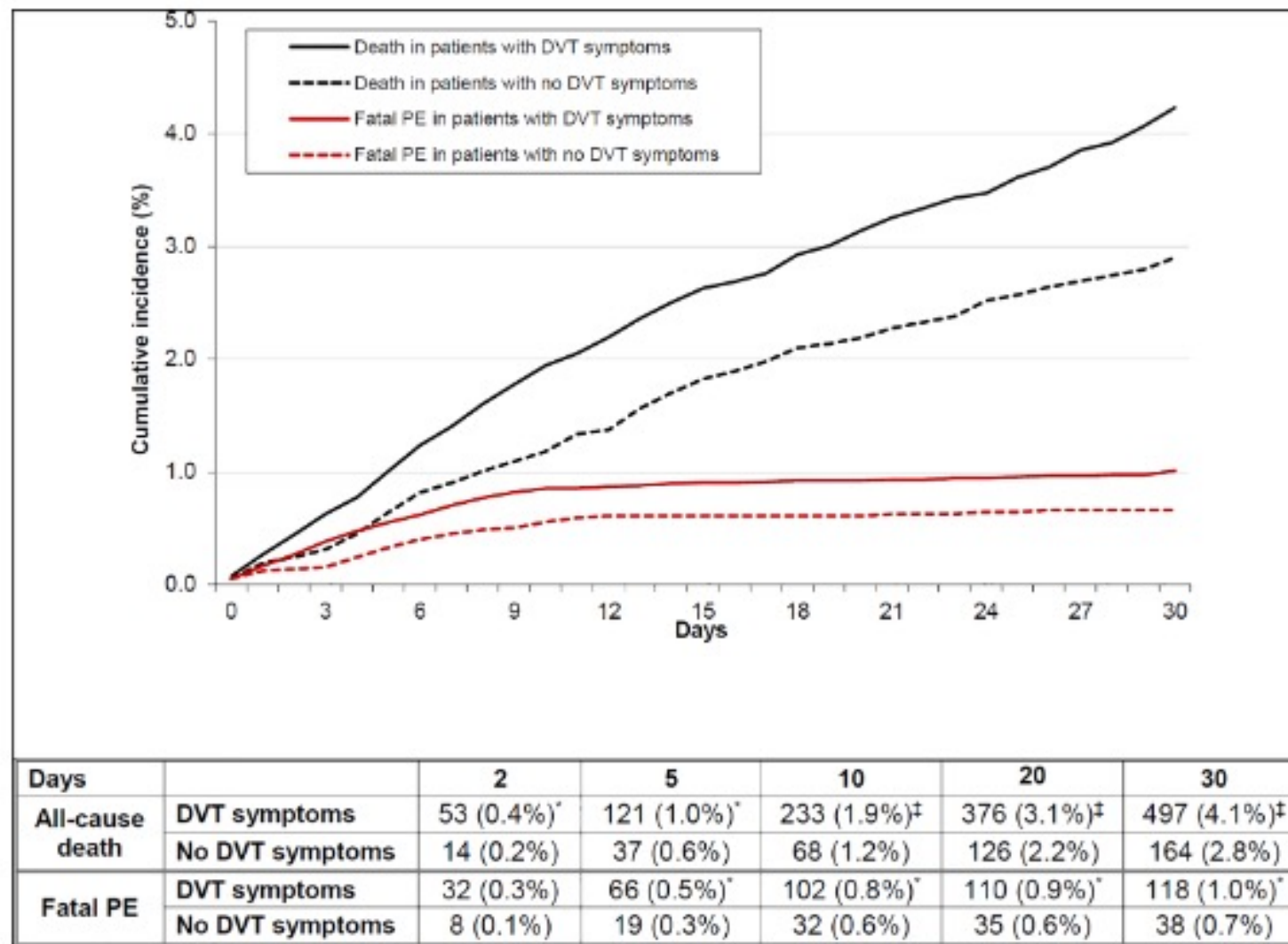


Fig. 2. Cumulative mortality rates, according to the presence or absence of deep vein thrombosis symptoms.
Abbreviations: PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis.

Discusión

- La presencia de **TVP sintomática** se establece como predictor independiente de mortalidad por todas las causas y relacionada con EP a 30 días.
 - Ninguna guía de práctica clínica consideró una evaluación específica para predecir mortalidad entre el subgrupo de pacientes .
 - Ayudaría a estratificar el riesgo. Fácil y rápido
 - Se necesitan más estudios para validar el valor pronóstico de esta variable , y predecir la mortalidad temprana en todos los pacientes con EP (no solo en aquellos con TVP concurrente).
 - Trombocitopenia, anemia, disfunción renal: también fueron predictores de mortalidad.
 - Valoración de síntomas de la TVP : evaluación rápida y potencial para guiar las pruebas para el diagnóstico de TVP.
-
- Muchos médicos no realizar pruebas de imagen de rutina de TVP en EP aguda (48% en nuestra cohorte), incluso en presencia de síntomas de TVP. Pueden pensar que no influiría en su resultado.

- En nuestro cohorte, 67,5% pacientes con EP aguda + TVP tenía TVP sintomática. En estudios previos entre 42 % y el 51 % .
- TVP asintomática infradiagnosticado en nuestra cohorte, (en RIETE no están estandarizadas las p. de imagen)
- Explicaría < % de pacientes con **EP y TVP** concomitante en nuestra serie 36,3% en comparación con estudios previos (rango de 44% a 71%) . Solo se incluyeron pacientes con confirmación de TVP
- **El uso de CUS para confirmar el diagnóstico de La TVP en pacientes con EP con síntomas de TVP estaría justificada**, ya que puede agregar valor pco e identificar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de mortalidad a 30 días.
- **Eco sistemática** de ambas EEII en pacientes con sospecha de TVP puede tener un rendimiento muy bajo.
- **1º Paso : Estrategia guiada** por síntomas para detectar TVP
- Se necesitan **estudios específicos para evaluar la rentabilidad**

¿Tiene un paciente con EP una dolorosa miembro inferior y/o un miembro inferior hinchado?

Si la respuesta es sí, sugerimos confirmar la TVP , ya que puede identificar una subgrupo de pacientes con mayor riesgo de morir.

Pacientes con EP + TVP sintomática concomitante no debe considerarse como candidatos óptimos para el tratamiento ambulatorio

Limitaciones.

- No estandarización de p diagnósticas (de acuerdo con la práctica clínica de cada hospital)
 - No pruebas de TVP en todos los participantes.
 - No se evaluó dfx VD a través de biomarcadores séricos y/o ecocardiograma.
 - No se evaluaron otros síntomas (eritema, cianosis) no se consideran en RIETE.
 - Los síntomas de la TVP podrían ser causados por otras enfermedades (celulitis, quiste de Baker, linfedema, insuficiencia venosa, etc.). La confirmación por imagen reduce esta posibilidad.
 - No estandarización para evaluación clínica.
 - Diferencias significativas en tratamiento anticoagulante entre los dos grupos. No pudimos estimar el potencial impacto potencial de cada tratamiento inicial y a largo plazo en los resultados.
 - Las estrategias de gestión han cambiado a lo largo el período de estudio de 20 años.
- 