

Papel de los inhibidores de proteasas como inductores de trombofilia secundaria en pacientes con sida

Palabras clave: Inhibidores de proteasas, trombosis, sida, proteína C, proteína S, antitrombina III, anticoagulante lúpico, resistencia a la proteína C activada

Key words: Protease inhibitors, thrombosis, AIDS, protein C, protein S, antithrombin III, lupus anticoagulant, activated protein C resistance

Recibido: 7/XII/1999

Aceptado: 28/II/2000

Rita Sánchez-Barboza, Abraham Majluf-Cruz,** Rosa María García-Escamilla**

* Laboratorio de Patología Clínica. Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

** Clínica de Sida. Hospital General Regional "Gabriel Mancera". Adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D. F.

Correspondencia:

Rita Sánchez Barboza.

Laboratorio de Patología Clínica, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 México, D.F.

94

Resumen

Las trombosis son complicaciones muy raras en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Sólo unos cuantos casos han sido descritos en la literatura mundial. En la Clínica de Sida del Hospital General Regional "Gabriel Mancera" del Instituto Mexicano del Seguro Social, luego de casi ocho años de trabajo y 2000 enfermos atendidos, únicamente dos pacientes presentaron trombosis. Sin embargo, durante los últimos ocho meses se ha observado un incremento en este tipo de complicación. Se informa los resultados de 18 pacientes con sida y trombosis, todos varones homosexuales con edad promedio de 40 años (rango de 18 a 51). Al no existir ninguna orientación acerca de la probable etiología de esta complicación, se les practicó rastreo general protrombótico primario: pruebas funcionales de proteína C, proteína S, antitrombina III, resistencia a la proteína C activada (RPCA), anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina. La manifestación trombótica siempre fue una trombosis venosa profunda que se confirmó mediante venografía distal. Las pruebas hemostáticas se realizaron tres semanas después del evento trombótico, cuando el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial acti-

Summary

Thrombosis is an uncommon complication of AIDS. In our hands, after almost 2000 attended patients, only two venous thrombotic episodes were found in an 8 - year period. However, an increase in these complications was observed in the last eight months. We report the results of the screening of 18 male patients with AIDS and venous thrombosis with an average age of 40 years old (range 29 to 51). Deep vein thrombosis was diagnosed in all patients. Two patients also had pulmonary thromboembolism and one more unilateral renal vein thrombosis. Confirmation of venous thrombosis was always confirmed. Since we had no clue about the possible etiology of these complications, we performed the screening of natural anticoagulants (functional levels of protein C, protein S and antithrombin III), Activated protein C resistance (FV Leiden if necessary), lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. Hemostatic screening was performed 3 weeks after the thrombotic episode at least while the patient received low molecular weight heparin. Plasma samples for antithrombin-III screening were obtained after oral anticoagulants were started. Prothrombin time and activated thromboplastin time

vado eran normales. Las muestras para antitrombina-III se obtuvieron cuando cada paciente estaba bajo anticoagulación oral, y las de proteína C y S, bajo tratamiento con heparina. Se encontraron ocho y tres casos con deficiencia de proteína S y C, respectivamente; dos con RPCA (FV Leiden negativo en ambos), y uno con anticoagulante lúpico. El análisis de los datos generales mostró que la única variante importante en relación con el grupo control de 2000 pacientes, fue el uso de inhibidores de proteasas. Recientemente se han publicado otros trabajos que asocian estos medicamentos con trombosis en pacientes con sida. Los resultados obtenidos apoyan esta asociación, un efecto colateral no descrito para los inhibidores de proteasas.

Introducción

La hemorragia es la complicación del sistema de coagulación más frecuente en el paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Se debe a una gran variedad de alteraciones hemostáticas que incluyen defectos plaquetarios cualitativos o cuantitativos, disfunción endotelial, deficiencias de los factores hemostáticos y la aparición de inhibidores adquiridos.¹⁻⁶ A pesar de ello, la trombosis es poco frecuente en los enfermos con sida y siempre es una complicación inesperada; el número de pacientes con sida que han sufrido trombosis es bajo,⁷⁻¹² no más de 20 casos han sido descritos en la literatura.^{1,2,8,13} En la Clínica de Sida (CLISIDA) del Hospital General Regional "Gabriel Mancera" del Instituto Mexicano del Seguro Social, luego de casi ocho años y en aproximadamente 2000 pacientes, sólo dos casos presentaron trombosis. Más aún, uno de ellos poseía deficiencia familiar de proteína C, por lo que su riesgo para trombosis era alto aun sin infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, en los últimos ocho meses se ha observado un aumento importante en la incidencia de estas complicaciones.

El objetivo del presente estudio es informar acerca de las alteraciones trombofílicas primarias encontradas en 18 pacientes con sida y trombosis, todos ellos atendidos en la unidad referida en un periodo relativamente breve y con al menos un evento trombofílico venoso.

test were always normal. We found eight cases with protein S deficiency, three cases with protein C deficiency, two cases with acquired activated protein C resistance (FV Leiden negative), and one patient with lupus anticoagulants. Analysis of demographic, clinical, and therapeutical variables showed that, compared with a historical control group, the only significant change was the use of protease inhibitors. Our results also suggest the association between protease inhibitors and thrombosis in patients with AIDS. Prospective studies are necessary in order to confirm this possibility.

Material y métodos

El tipo de estudio fue observacional, descriptivo y transversal.

En la CLISIDA del hospital regional referido únicamente se atienden pacientes con sida. El tratamiento convencional consiste en un triple esquema de antirretrovirales; desde hace aproximadamente 24 meses se incluyen inhibidores de proteasas. La mayoría de los enfermos con sida son varones adultos homosexuales, con edades entre 18 y 51 años. El universo de trabajo estuvo integrado por 930 pacientes, de los cuales 18 presentaron trombosis sin que se les reconociera ningún factor protrombótico directamente asociado.

Ante la falta de orientación acerca de la probable etiología de las complicaciones trombofílicas en estos pacientes, se realizó escrutinio protrombótico de acuerdo con lo sugerido en la literatura.¹⁴ Se analizaron los anticoagulantes naturales utilizando pruebas cromogénicas para la determinación de proteína C (PC), proteína S (PS), antitrombina III (AT-III) y resistencia a la proteína C activada (RPCA). La determinación se llevó a cabo mediante analizador centrífugo para pruebas de coagulación, totalmente automatizado, de doble sistema óptico, nefelométrico y cromogénico. La muestra se tomó de una vena cubital mediante técnica habitual y se depositó en un tubo al vacío con capacidad de 2.7 mL, con citrato de sodio a 3.8 %, homogeneizando suavemente. La relación

de sangre total y anticoagulante fue de uno a nueve. La muestra fue centrifugada inmediatamente a 2000 gravedades durante 10 minutos; una vez separado del paquete globular el plasma fue congelado a -80 °C, estado en el que permaneció hasta poco antes de su procesamiento para realizar las pruebas. La descongelación se llevó a cabo lentamente. El valor normal de referencia para PC es de 70 a 140 %; para PS, 70 a 140 %; AT-III, 80 a 120 %, según el método cromogénico empleado. La RPCA se considera positiva cuando el cociente es menor de 2.1.

Se utilizó prueba coagulométrica para investigar anticoagulante lúpico; la positividad o negatividad fue deducida a partir de un cociente < 2.1, utilizando el plasma del paciente y de los controles negativo y positivo. La prueba de ensayo inmunoabsorbente ligado a la enzima (ELISA) sirvió para identificar anticuerpos anticardiolipinas (AAC), cuya presen-

cia determina si los resultados son positivos o negativos. Para conocer el estado inmunológico de los pacientes se les realizó cuantificación de linfocitos CD4; y venografía distal de miembros inferiores para confirmar la trombosis venosa profunda. En los pacientes con tromboembolia pulmonar el diagnóstico clínico se corroboró mediante gammagrama ventilatorio y perfusorio pulmonar; la trombosis renal, mediante gammagrama renal.

Resultados

De los 930 pacientes atendidos recientemente en la CLISIDA, 18 varones homosexuales con una edad media de 40 años (18 a 51) manifestaron al menos un cuadro clínico de trombosis venosa (*cuadro 1*); la variante más frecuente fue la profunda –confirmada por venografía distal–, aunque se encontraron dos pacientes con trombosis venosa orgánica.

Cuadro 1. Edad, terapéutica antirretroviral y región afectada en 18 pacientes con sida y trombosis.

Paciente	Edad (en años)	Tratamiento antirretroviral	Trombosis venosa profunda
1	41	AZT+ddC+SQV	MPD-MPI
2	39	AZT+ddC	MPI-MPD
3	45	AZT+ddl+SQV	MPI-TEP
4	29	AZT+ddC+SQV	MPI
5	38	IDV+RTV	MPI
6	38	AZT+ddC+SQV	MPD-TR
7	36	AZT+ddC+SQV	MPD
8	30	AZT+3TC+IDV	MPI
9	35	AZT+3TC+S/RT	MPD
10	35	AZT+3TC+SQV	MPI
11	49	AZT+3TC+IDV	MPD
12	47	AZT+3TC+IDV	MPI
13	51	AZT+3TC+SQV	MPI
14	41	AZT+ddC+SQV	MPI
15	47	AZT+ddC+SQV	MPI
16	42	AZT+ddl+SQV+RTV	MPI
17	44	AZT+3TC+SQV	MPI
18	42	AZT+3TC+SQV	MPI+MPD

AZT = zidovudina, ddC = dideoxicitidina, SQV = saquinavir, ddl = didanosina, IDV = indinavir, RTV = ritonavir, 3TC = lamivudine, MPD = miembro pélvico derecho, MPI = miembro pélvico izquierdo, TEP = tromboembolia pulmonar, TR = trombosis renal.

Cuadro II. Escrutinio trombofílico en 18 pacientes con sida y trombosis. En negritas se muestra los resultados compatibles con deficiencia o positividad para una prueba.

Paciente	Proteína S (%)	Proteína C (%)	Antitrombina III (%)	Anticoagulante lúpico	RPCA	AAC
	70 a 140	70 a 140	80 a 120	Cociente < 2.1	Cociente > 0.85	Presencia
1	25 *	96	136	+	-	-
2	97	116	130	-	-	-
3	49 *	19 *	109	-	-	-
4	79	120	153	-	-	-
5	69 *	110	120	-	-	-
6	75	83	101	-	-	-
7	101	120	152	-	+	-
8	102	127	140	-	-	-
9	80	92	136	-	-	-
10	25 *	60 *	89	-	+	-
11	54 *	91	170	-	-	-
12	97	120	162	-	-	-
13	8 *	1 *	126	-	-	-
14	59 *	76	149	-	-	-
15	35 *	118	124	-	-	-
16	60	106	106	-	-	-
17	77	113	123	-	-	-
18	89	128	116	-	-	-

* Nivel por debajo de los valores de referencia

RPCA = resistencia a la proteína C activada; AAC = anticuerpos anticardiolipina.

El tiempo de infección por VIH varió entre tres y 108 meses, con una mediana de 42. Los eventos tromboticos en miembros inferiores predominaron discretamente en la extremidad pélvica izquierda (56 %); sólo en tres (17 %), en miembro pélvico derecho. Cinco pacientes (27 %) sufrieron dos eventos tromboticos en momentos diferentes: tres en la pierna contralateral al primer evento trombotico, uno presentó tromboembolia pulmonar y otro trombosis renal. En estos dos últimos el diagnóstico se corroboró mediante gammagrama ventilatorio y perfusorio pulmonar y con gammagrama renal, respectivamente.

Todos los pacientes recibían terapia antirretroviral, cuya mediana de uso fue de 5.5 meses, rango de 1 a 19 meses. Catorce pacientes incluían en su tratamiento un inhibidor de proteasas, el más

empleado fue saquinavir, administrado a 13 (72 %); los restantes recibieron diferentes combinaciones. Dentro de los fármacos que en forma conjunta se utilizaban destaca el megestrol, presente al momento de la trombosis venosa profunda en 10 pacientes con diferentes esquemas de antirretrovirales.

El estado inmunológico estaba severamente deteriorado, con un promedio de 66 células CD4/mm³, dentro de un rango de 3 a 215 células/mm³; 10 pacientes se encontraban con menos de 200.

Por no disponer de orientación acerca de la posible etiología de la trombosis, se practicó evaluación trombofílica completa de acuerdo con los lineamientos recientemente propuestos.¹⁴ El escrutinio protrombotico se realizó tres semanas después del cuadro clínico; incluyó tiempo de

protrombina y tiempo de tromboplastina parcialmente activada, las cuales deberían ser normales. Las muestras para AT-III se obtuvieron mientras los pacientes recibían anticoagulantes orales, y las de proteína C, S y RPCA, cuando estaban bajo tratamiento con heparina. Se encontraron ocho y tres casos con deficiencia de proteínas S y C, respectivamente; dos con resistencia a la proteína C activada con FV Leiden negativo, lo que permite suponer que se trató de RPCA adquirida. En otro paciente se encontró anticoagulante lúpico positivo (*cuadro II*). El análisis de los datos generales del grupo mostró que la única variante significativa, en comparación con el control histórico de 2000 pacientes, fue el uso de inhibidores de proteasas. Durante la fase aguda los casos fueron tratados convencionalmente con heparina, y con anticoagulantes orales durante la crónica. El control mensual hasta el momento incluye examen de tiempo de protrombina y de INR (razón internacional normalizado). Todos continúan con vida.

Discusión

En el presente estudio se encontró una posible asociación entre la terapia antirretroviral con inhibidores de proteasas (IP) y trombosis venosa en pacientes con sida. Llama la atención que en ocho meses un alto porcentaje de enfermos haya presentado este tipo de complicaciones, sobre todo si se compara con la experiencia anterior en la CLISIDA del Hospital General Regional "Gabriel Mancera" y la referida en la literatura, según las cuales a nivel del sistema de coagulación el problema más importante del paciente con sida es la hemorragia.

Aunque la deficiencia de proteína S ha sido asociada a trombosis en pacientes con sida,^{9,10,11,15} resulta relevante la alta frecuencia de esta alteración en la población examinada. Por otra parte, los dos casos con RPCA adquirida son los primeros descritos en la literatura. Al igual que en otros estudios, los datos obtenidos sugieren que existe aso-

ciación entre los inhibidores de proteasas y la trombosis venosa, un efecto colateral no descrito hasta ahora para estos medicamentos.¹⁶

Una trombosis es un evento inesperado en el paciente con sida. En los últimos meses, complicaciones de esta naturaleza han constituido una verdadera epidemia, ya que del grupo histórico de más de 2000 pacientes tratados en la CLISIDA referida, sólo dos habían sido diagnosticados. Más aún, uno de ellos poseía deficiencia familiar de proteína C. El análisis demográfico, clínico y terapéutico mostró que, en comparación con el grupo histórico, el único cambio significativo en el comportamiento clínico de los enfermos fue la introducción de la terapia con inhibidores de proteasa.

Recientemente han sido publicados trabajos referentes a trombosis en pacientes con sida que recibían tratamiento con este tipo de medicamentos. Nuestros resultados coinciden con tal asociación. Además del incremento en la frecuencia, existen otros hallazgos importantes: la deficiencia de proteína S apareció en 44.4 % de los pacientes, así como el anticoagulante lúpico, aunque en mínima proporción; tres casos con deficiencia de proteína C (16.6 %) y dos con resistencia de proteína C activada (11.1 %) con FV Leiden negativo, este último, hasta donde sabemos, es un resultado no descrito previamente.

La predisposición a trombosis por motivos raciales o por efecto permisivo de la terapia con inhibidores de proteasas, constituye un punto que deberá aclararse en el futuro próximo.

Conclusiones

- Se encontró alta prevalencia de trombosis venosa en pacientes con sida atendidos en el Hospital General Regional "Gabriel Mancera", así como alta frecuencia de deficiencia de proteína S en pacientes con sida y trombosis, en quienes probablemente la trombosis obedeció a la terapia antirretroviral con inhibidores de proteasas.

- Al parecer, por primera vez en la literatura se describe la asociación entre sida y resistencia a proteína C activada (RPCA) adquirida.
- Si existe predisposición a trombosis por motivos raciales o por efecto permisivo de la terapia con inhibidores de proteasas, deberá aclararse en un tiempo no prolongado.

Referencias

1. Bloom EJ, Abrams DI, Rodgers GM. Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1986;256:491-493.
2. Cohen AJ, Philips TM, Kessler CM. Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:175-180.
3. Berstein L, Cappacino A, Cappacino H. Platelet function and bound antibodies in AIDS-ARC patients with thrombocytopenia. *Blood* 1987;70:118a.
4. De Prost D, Katlama C, Pialoux G, et al. Heparin-like anticoagulant associated with AIDS. *Thromb Haemost* 1987; April 7:57(2):239.
5. Palmer RN, Rick ME, Rick PD, et al. Circulant heparin sulfate anticoagulant in a patient with a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med* 1984;310:1696-1699.
6. Chapman GS, George CB, Danley DB. Heparin-like anticoagulant associated with plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol* 1985; 83:764-766.
7. Narayan TS, et al. Multiple abdominal venous thrombosis in HIV-seropositive patient. *Indian J Gastroenterol* 1998;17(3): 105-106.
8. Bouchard O. Portal thrombosis and anticardiolipin antibodies association in an HIV-2 positive infected patient. *Press Med* 1998;27:965.
9. Trotti R, Rondanelli M, Anesi A. Thrombophilic condition in HIV-infected patients. 1997;82:733-734
10. Stahl CP, Wideman CS, Spira TJ, Haff EC, Hixon GJ, Evatt BL. Protein S deficiency in men with long term human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1993;81:1801-1807.
11. Sugerman RW, Church JA, Goldsmith JC, Ens GE. Acquired protein S deficiency in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:106-111.
12. Becker DM, Saunders TJ, Wispelwey B, Schain DC. Case report: Venous thromboembolism in AIDS. *Am J Med Sci* 1992;303: 395-397.
13. Zon Li, Groopman JE. Hematological manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). *Semin Hematol* 1988;25:208-217
14. De Moerloose P, Bounameaux HR, Mannucci PM. Screening tests for thrombophilic patients: Which tests, for which patient, by whom, when, and why? *Semin Thromb Haemost* 1998;24:321-327.
15. Culpepper RM, Carr ME. Case report: A novel form of free protein S deficiency in an HIV-positive patient on hemodialysis. *Am J Med Sci* 1992;303:402-404.
16. Carr A, Brown D, Cooper DA. Portal vein thrombosis in patients receiving indinavir, an HIV protease inhibitor. *AIDS* 1997;11:1657-1658.

XIV CONGRESO NACIONAL DE PARASITOLOGÍA CONAPAR 2000

5, 6 Y 7 de octubre de 2000

organizada por la Sociedad Mexicana de Parasitología y Universidad de Guadalajara

- Cursos:**
- Parásitos intestinales y tisulares emergentes
 - Acarología médica y veterinaria
 - Diagnóstico morfológico avanzado de parásitos de humanos
 - Técnicas modernas de inmunología aplicadas a la Parasitología
 - Biología molecular de parásitos

Comité Organizador de Cursos:

Dra. Rosamaría Bernal Redondo,
Hospital Infantil de México, México, D.F.
Tel: 5228 9917 ext 1303

Dra. Ma. Teresa Quintero Martínez
Fac. de Veterinaria, UNAM, México, D.F.
Te. 5622 5899

Dr. Alfonso Puebla Pérez, Dr. Apolinar López Uribe
Centro Universitario de Ciencias de la Salud,
Universidad de Guadalajara, Tel. y fax: 3618 8527, 3617 7832 3817 9354