

## Virus de inmunodeficiencia humana-¿estado de hipercoagulabilidad? Presentación de dos casos

Greymar. A. González, Alejandro. J. Oirdobro, Elizabeth Hernández. M, Dalila Marcano,  
Lucía Améndola

### Resumen

La infección por VIH ha sido reconocida en la actualidad como una condición protrombótica, reportándose en pacientes con SIDA 10 veces mayor riesgo de desarrollo de eventos tromboembólicos de los sistemas arterial y venoso; la literatura reciente ha estimado una incidencia entre el 0.26% y 7.6 %; dicha incidencia se describe asociada a infecciones oportunistas y/o malignidades. Una variedad de mecanismos potenciales relacionados con factores del hospedador, el virus y el TARV (tratamiento anti-retroviral), están implicados en el estado de hipercoagulabilidad en pacientes con SIDA, cuya fisiopatología conduce a alteraciones en la respuesta inflamatoria y de la cascada de coagulación que no han sido bien dilucidadas; sin embargo, incluye la presencia de anticuerpos anticardiolipinas, disminución de anticoagulantes naturales, y otros factores independientes que en conjunto originan morbi-mortalidad creciente si dicha predisposición a eventos trombóticos no es reconocida por el médico. Los autores de este artículo describen 2 casos de eventos trombóticos en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna de Hospital Universitario de Caracas.

**Palabras clave:** Síndrome de Inmunodeficiencia humana; Hipercoagulabilidad; Trombosis venosa profunda; Tromboembolismo pulmonar; Deficiencia de proteína S; Deficiencia de proteína C; Inhibidores de proteasa; Warfarina; Heparina de bajo peso

molecular; Anticoagulantes blanco- específicos.

### Is AIDS a prothrombotic entity? Report of two cases.

Greymar. A. González, Alejandro. J. Oirdobro, Elizabeth Hernández. M, Dalila Marcano, Lucía Améndola

#### Abstract

AIDS infection has now been recognized as a prothrombotic condition reported in patients with this disease, and have been found 10 times at greater risk of developing thromboembolic events with systemic involvement. Recent literature has estimated an incidence between 0.26% and 7.6%, also described in association with opportunistic infections and / or malignancies. A variety of potential mechanisms related to host factors, virus and antiretroviral therapy (ART) are implicated in the hypercoagulability status in HIV-positive patients, the pathophysiology leading to alterations in the inflammatory response and the coagulation cascade. It has not been well understood and includes the presence of anticardiolipin antibodies, reduction of natural anticoagulants, and other independent factors that lead to increased morbidity and mortality if such predisposition to thrombotic events is not recognized by the clinician. The authors of this article describe 2 cases of thrombotic events in patients with human immunodeficiency syndrome hospitalized in the Hospital Universitario of Caracas, Venezuela.

**Key words:** Hypercoagulability; Human immunodeficiency virus; AIDS Syndrome; Deep venous thrombosis; Pulmonary embolism; Protein S deficiency; Protein C deficiency; Protease inhibitors; Warfarin; Low molecular weight heparin; Novel oral anticoagulants.

\* Hospital Universitario de Caracas; Servicio de Medicina III, Caracas, Venezuela.

---

## VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA-¿ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD? PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

### Paciente #1

Hombre de 26 años de edad con diagnóstico de SIDA C3 en TARV (emtricitabine, tenofovir y efavirenz) y coinfección por micobacterias (TB ganglionar y peritoneal) en segunda fase de tratamiento, con conteo de CD4+ 7 cel/ $\mu$ l, quien consultó por edema que abarca todo el miembro inferior izquierdo, dolor en región inguinal y gemelar que se exacerba con la bipedestación; los hallazgos por US doppler venoso concluyen trombosis venosa profunda de femoral común y superficial, cayado de la safena interna y poplítea; se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular con evolución satisfactoria.

### Paciente #2

Hombre de 53 años de edad con diagnóstico reciente de SIDA C3 en TARV irregular con Nevirapina, Tenofovir y Efavirenz, en el contexto de síndrome febril prolongado, adenomegalias cervicales, pérdida de peso, disnea en reposo e hipoxemia con conteo de CD4+ 111 células x  $\mu$ l y diagnóstico presuntivo de Neumonía por *Pneumocistis jiroveci*. Se inició tratamiento con trimetoprim- sulfametoxazol. Posteriormente ocurrió aumento de volumen doloroso de miembro inferior derecho que condiciona limitación funcional con US doppler venoso que demostró la presencia de TVP en territorio femoral común, poplítea y safena interna por lo que se inicia anticoagulación con HBPM durante la hospitalización egresando con análogos de vitamina K sin adherencia al mismo, INR no rango terapéutico ni cumplimiento al TARV; consultó 2 meses después por recurrencia de la clínica.

### Discusión

La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, descrita por primera vez en 1981, es causada por un retrovirus (VHI-1 y VIH-2) con tropismo por linfocitos CD4+ considerada como una emergencia sanitaria mundial y la principal causa de muerte infecciosa a nivel mundial con una tasa de letalidad variable de hasta en 100% en regiones donde el acceso al sistema sanitario y la TARV se encuentra debilitado. Sumado a las infecciones oportunistas y neoplasias tanto sólidas como hematológicas y desórdenes autoinmunes que afectan a esta población de pacientes como consecuencia del

deterioro de la inmunidad celular, en las últimas décadas diversos investigadores han descrito alteraciones en la coagulación y complicaciones tromboembólicas asociadas a VIH<sup>(1,2)</sup>.

Las alteraciones en la fisiopatología de la cascada de coagulación en el contexto de VIH parece ser, en gran medida, consecuencia de la activación inmunitaria sistémica persistente, defectos en la síntesis hepática de factores de la coagulación, factores relacionados con el virus mismo y el conteo de linfocitos T CD4+, factores relacionados con el hospedador y el impacto de TARV en la cascada de coagulación que condicionan el desarrollo de hipercoagulabilidad, específicamente los inhibidores de proteasa (IP)<sup>(1,2,3)</sup>.

La incidencia reportada en series de trabajos publicados para eventos trombóticos en la población seropositiva varía desde 0.26% hasta 3.33%<sup>(1,2,3)</sup>; esta última cifra se reportó en mayores de 50 años de edad en un estudio realizado en la Universidad de Connecticut<sup>(4,10)</sup> en el cual en 131 pacientes VIH positivos se encontró una incidencia de 7,6% pacientes con TVP o TEP inexplicable. La enfermedad tromboembólica en pacientes VIH es multifactorial, su desarrollo depende del número y tipo de factores de riesgo involucrados; además de los factores de riesgo ya conocidos para la población general, varios factores específicos son asociados a TV en pacientes VIH.

La edad constituye un factor de riesgo para trombosis en la población general con un mayor riesgo para eventos trombóticos a mayor edad, sin embargo estudios reportan que los pacientes VIH positivos, en el momento del diagnóstico de episodios trombóticos, se encontraban en la cuarta década de la vida. En efecto, esto es consecuencia de envejecimiento prematuro del sistema inmune.

La inflamación, en términos generales, modula la respuesta trombótica generando una regulación ascendente de los factores procoagulantes, así como una disminución de los factores anticoagulantes y supresión de la fibrinólisis; la replicación viral genera una activación de la coagulación mediada por daño celular y apoptosis que conduce

a mayor expresión del factor tisular y potencialmente, alteración en la producción hepática de factores de la coagulación; además se ha descrito mayor expresión del factor tisular en los monocitos debido a translocación bacteriana por agentes oportunistas y destrucción de epitelio intestinal por acción del virus<sup>(7,8,10-12)</sup>.

Actualmente se acepta que la deficiencia de proteína S es un contribuyente significativo de la naturaleza pro coagulante de la infección por VIH considerándose como la anomalía de coagulación más comúnmente observada con una prevalencia entre el 27% y 76%, su deficiencia es multifactorial en su mayoría como resultado de la disminución de su síntesis por las células endoteliales, hepatocitos y megacariocitos que conduce a deficiencia funcional de la misma con niveles de proteína S total normal y disminución de la fracción libre de la proteína S. Algunos autores reportan que el FNT- $\alpha$  puede disminuir los niveles de proteína S activa por disminución del mecanismo de regulación en la síntesis de células endoteliales y también en probable relación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. La deficiencia de la proteína C se ha observado en pacientes VIH + en asociación a trombosis con una incidencia entre 0- 25%, planteándose diversas hipótesis que incluyen alteración de su síntesis y metabolismo, coagulación intravascular diseminada y coagulopatía de consumo. Otras anomalías en la coagulación que condicionan hipercoagulabilidad en esta población de pacientes incluye la deficiencia de antitrombina III que es consecuencia de condiciones asociadas que disminuyen su síntesis (co-infección por VHC y malnutrición) o facilitan su eliminación como nefropatías o enteropatías perdedoras de proteínas o estados que aumentan su consumo (neoplasias malignas)<sup>(1,2,7,13-15)</sup>.

El síndrome antifosfolipídico como entidad autoinmune también se ha descrito en los pacientes seropositivos reportándose una prevalencia de entre el 7%-94%, que es mayor que la reportada para la población general (2-4%), con una asociación positiva entre la presencia de anticuerpos anticardiolipinas y eventos trombóticos en pacientes VIH positivos, sin embargo no está clara la asociación

entre la presencia de anticoagulante lúpico considerado como un fenómeno accesorio que acompaña al fenómeno principal, en este caso los eventos trombóticos, debido a estimulación crónica del sistema inmune<sup>(2,5)</sup>.

La mayoría de los eventos trombóticos ocurre en aquellos pacientes con conteo de linfocitos CD4+ < 200 cél/ $\mu$ l, y valores por debajo esta cifra junto con carga viral plasmática elevada se asocian a alto riesgo de TV en asociación a infecciones oportunistas que se establecen como factores de riesgo adicionales para trombosis<sup>(1,2,5,6)</sup>.

Dentro del amplio espectro de infecciones oportunistas (IO) relacionadas a VIH, las que se asocian a hipercoagulabilidad en orden de frecuencia son la infección aguda por CMV, independientemente del status del VIH con una frecuencia reportada de 9.8%, sobre todo en pacientes con afectación del sistema gastrointestinal; en segundo lugar la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con altas tasas de tromboembolismo pulmonar (TEP) que debe plantearse como diagnóstico diferencial en los pacientes con disnea e hipoxemia en asociación a esta enfermedad ya que se ha descrito la existencia de síndrome antifosfolipídico concurrente. En tercer lugar, las infecciones por *Micobacterium tuberculosis* y *M. avium complex* inducen anticuerpos anticardiolipinas así como la activación y liberación de citoquinas (IL-1, IL-6 y FNT $\alpha$ ) que bloquean la vía de la proteína C e inducen la formación de nuevas plaquetas con incremento de la actividad procoagulante<sup>(1,2,18-21)</sup>.

El tratamiento antirretroviral, en especial los IP (saquinavir e indinavir) forman parte de los factores de riesgo para TV, particularmente por su capacidad de interferir en metabolismo hepático a través de su acción sobre el CP450 y la regulación de proteínas de coagulación; adicionalmente el megestrol utilizado para el tratamiento de la caquexia por SIDA se ha relacionado con un aumento en el riesgo de TV tal vez por su acción progestágena<sup>(1,2,22,23)</sup>.

En la actualidad no existen pautas claras ni guías publicadas que sirvan como directrices para el tratamiento de TV/TEP en pacientes con VIH;

## VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA-¿ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD? PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

sin embargo, se puede concluir tomando en cuenta los múltiples factores que deben estar presentes para el desarrollo de un episodio trombótico en los pacientes con VIH, que la naturaleza del estado procoagulante no está determinada por un factor de riesgo aislado, sino que deben estar presentes los factores tradicionales y las alteraciones de la coagulación determinados por daño endotelial + alguna infección oportunista que, en conjunto son la base sobre la que se producirá el episodio trombótico. Es de conocimiento general que el TARV ha cambiado y extendido la expectativa de vida en estos pacientes pero sus múltiples interacciones y tal vez la misma vía de metabolismo (citocromo P450) dificulta recomendar que la droga de primera elección sean los antagonistas de vitamina K, específicamente la Warfarina ya que se ha descrito que los ITRNN o los IP pueden inducir o inhibir su acción requiriendo periódicamente reajustes de dosis sin obtener en muchas ocasiones un rango terapéutico certero por lo que la droga de elección siguen siendo las heparinas de bajo peso molecular (HBPM); debe tomarse en cuenta que el tratamiento ARV y el tratamiento de las infecciones oportunistas debe ser instaurado de forma simultánea para que las anomalías adquiridas de la coagulación sean restauradas.

En nuestros 2 pacientes con diagnóstico de SIDA se midió en suero la beta 2 glicoproteína (B2GP) IgM/ IgG y el anticoagulante lúpico (Tabla 1), observándose elevación de los títulos de Ig G de B2GP y de niveles de anticoagulante lúpico. Se ha descrito en diversos estudios prospectivos y retrospectivos que la IgM e IgG de la B2GP<sup>(28)</sup> se elevan en los pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana que a su vez cursen simultáneamente con alguna infección oportunista (IO); con mayor frecuencia los títulos elevados de B2GP se observaron en casos de infección por *Pneumocistis jiroveci*, sin embargo en múltiples trabajos que han centrado esfuerzos para dilucidar la relación entre VIH y anticardiolipinas/ beta2 glicoproteína; se ha observado que estos marcadores se incrementan en pacientes con conteo CD4+ inferior a 200 cel/μl, como es el caso de nuestros pacientes, que constituye un factor de riesgo atípico, así como el género, ya que la mayor incidencia de eventos

trombóticos en pacientes VIH positivos está descrita en el sexo masculino, reportándose en un estudio de 3.000 pacientes VIH positivos un incidencia de 0.72% vs 0.36 para el desarrollo de trombosis venosa en asociación a otros factores de riesgo tradicionales (encamamiento, cáncer).

La epicrisis basada en lo anteriormente descrito nos refleja que los eventos trombóticos en nuestros pacientes no son fenómenos aislados sino el producto de la interacción de múltiples factores típicos y atípicos como la edad, sexo, el conteo de linfocitos T CD4+ y la presencia de infecciones oportunistas que conllevan daño endotelial y al imbalance entre factores pro y anticoagulantes, así como el desarrollo de trombofilias que finalmente conducen a la aparición de trombosis en territorios venosos y arteriales.

Tabla 1. β2 glicoproteína y anticoagulante lúpico en 2 pacientes con SIDA

Proteínas Séricas	Paciente #1	Paciente #2
<b>Anticuerpo B2 glicoproteína 1</b>		
ANTIB2GP IgG	43 U/ml	27 U/ml
ANTIB2GP IgM	3 U/ml	7 U/ml
<b>Anticoagulante lúpico</b>		
Despistaje	49,1 seg	82 seg
Confirmatorio	38,6seg	48,9 seg

#### Interpretación

- B2glicoproteína: Normal < 12 U/ml, Indeterminado 12-18 U/ml, Positivo > 18 U/ml.
- Anticoagulante Lupico: Despistaje 31-44 seg, Confirmatorio 30-38 seg.

#### Referencias

1. Barker, Jason. V. Chronic HIV Disease and Activation of the Coagulation System. *Thromb Res.* 2013 November; 132(5): 495-499.
2. Bibas, Michelle. HIV-Associated Venous Thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3; Open Journal System.
3. Yu-Min P. Shen. Thrombosis and a Hypercoagulable State in HIV-Infected Patients. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2004;10(3):277-280.
4. Willem M. Lijfering. Relationship between Progression to AIDS and Thrombophilic Abnormalities in HIV Infection. *Hemostasis and Thrombosis. Clinical Chemistry* 2008;54(7):1226-1233
5. C. Konin. Thromboses veineuses inhabituelles révélatrices d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine et d'un déficit en protéine S. À propos de deux cas et revue de la littérature. *La Revue de médecine interne* 2008;29:508-511.
6. Jenkins RE, Peters BS, Pinching AJ. Thromboembolic disease in AIDS is associated with cytomegalovirus disease. *AIDS* 1991;5:

- 1540-2.
7. Dillmons MS, Saag MS, Hamza SH, Adler BK, Marques MB. Unusual thromboses associated with protein S deficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: case report and review of literature. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:753-6.
  8. Kiser L, Katie. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pharmacotherapy* 2010;30(12):1292-1302.
  9. Barker, Jason. V. Chronic HIV Disease and Activation of the Coagulation System. *Thromb Res.* 2013 November; 132(5): 495-499
  10. Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and Thrombosis: Retrospective Study of 131 HIV-Infected Patients. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2001;15(6):311-320
  11. Bibas M, Biava G, Antinori A. HIV-Associated Venous Thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011030.
  12. Fultz SL, McGinnis KA, Skanderson M, Ragni MV, Justice AC. Association of venous thromboembolism with human immunodeficiency virus and mortality in veterans. *Am J Med* 2004;116(6):420-3.
  13. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Thromboses among HIV-Infected Patients during the HAART era. *AIDS patient care and STDs* 2008;22(10):771-778.
  14. Soto-Vega E, Ruiz-Argüelles A, Mendoza-Pinto C, Hernández-Molinad J, Varela-Cabrera J, Muñoz M et al. Antiphospholipid Antibodies in mexican HIV positive patients. *Inmunología* 2013;32(1):12-16.
  15. Stimmler M, Quismorio FP Jr, McGehee WG, Boylen T, Sharma OP. Anticardiolipin Antibodies in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:1833-1835.
  16. Panzer S, Stain C, Hartl H, Dudczak R, Lechner K. Anticardiolipin antibodies are elevated in HIV-1 infected haemophiliacs but do not predict for disease progression. *Thromb Haemost* 1989;61(1):81-5.
  17. Mulhall BP, Naselli G, Whittingham S. Anticardiolipin antibodies in homosexual men: prevalence and lack of association with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Clin Immunol* 1989;9(3):208-13.
  18. Argov S, Schattner A, Burstein R, Handzel ZT, Shoenfeld Y, Bentwich Z. Autoantibodies in male homosexuals and HIV infection. *Immunology Letters* 1991;30 :31-36.
  19. Becker DM, Saunders TJ, Wispelwey B, Schain DC. Case report: venous thromboembolism in AIDS. *Am J Med Sci* 1992;303(6):395-7.
  20. Cappell MS, Simon T, Tiku M. Splenic infarction associated with anticardiolipin antibodies in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38(6):1152-5.
  21. Friedman SM, Margo CM. Bilateral central retinal vein occlusions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: Clinicopathologic correlation. *Arch Ophthalmol* 1995;113(9):1184-8.
  22. Lamaury I, Brouzes F, Sow MT, Pelczar S, Roul S, Strobel M. Portal thrombosis, mesenteric infarction and anticardiolipin antibodies in a patient with AIDS. *Ann Med Interne* 1996;147(5):344-5.
  23. Pedraza S, Rovira A, Saballs M, Capdevila JA. Thrombosis of the superior longitudinal sinus in patients with AIDS. A review of the literature. *Rev Neurol* 1997;25(138):247-9.
  24. Narayanan TS, Narawane NM, Phadke AY, Abraham P. Multiple abdominal venous thrombosis in HIV-seropositive patient. *Indian J Gastroenterol* 1998;17(3):105-6.
  25. Orbea L, Venero J, Justo E, Colmenero M, Rodríguez J. Deep venous thrombosis of inferior extremity in a patient with AIDS and anticardiolipin antibodies. *An Med Interna* 1999;16(5):268.
  26. Soman R, Kanekar A. Jugular venous thrombosis in HIV-seropositive man. *J Assoc Physicians India* 2002;50:595.
  27. Felipe-Díaz O, Gaviria M, Trujillo MC, Rivas AM. Síndrome antifosfolípido e infección por VIH. *Revista Colombiana de Reumatología* 2010;17(3):191-195.
  28. Coll J, Gutiérrez J, Yazbeck H, Bergés A, Rubiés-Prat J. Anticardiolipin antibodies and acquired immunodeficiency syndrome: prognostic marker or association with HIV infection?. *Infection* 1992;20(3):140-2.