

Caracterización clínica de la trombosis venosa profunda en enfermos con VIH/sida

Clinic characterization of deep vein thrombosis in HIV/AIDS patients

AUTORES

Dr. Arístides L. García Herrera (1)

E-mail: aristides.mtz@infomed.sld.cu

Lic. Miriam Moliner Cartaya (2)

1) Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Angiología y Cirugía Vasculard. Profesor Asistente. Hospital Provincial Docente Clínico-Quirúrgico Dr. José Ramón López Tabrane. Matanzas.

2) Licenciada en Gestión de la Información en Salud. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas Laudelino González González. Matanzas.

RESUMEN

El tratamiento con la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) ha prolongado con éxito la esperanza de vida de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH), de forma tal que, la infección crónica del VIH y HAART se encuentran cada vez más asociados a complicaciones a largo plazo. El término enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba varios procesos patológicos entre los que destacan la trombosis venosa profunda (TVP). En el caso específico de los pacientes con VIH se han considerado la existencia de una serie de factores favorecedores y/o procoagulantes, que predisponen al desarrollo de esta complicación. Exponemos los resultados de nuestra labor como interconsultante del programa nacional de VIH/sida para las complicaciones vasculares en Sierra Leona, que nos permiten realizar una caracterización clínica de los pacientes con VIH/sida y TVP. Estos pacientes sometidos a tratamiento HAART presentan una serie de factores que predisponen al desarrollo de la ETEV, la combinación del modelo predictivo de Wells+ Dímero D+ Dúplex venoso ofrece una sensibilidad cercana al 100 % para el diagnóstico de la ETEV, los niveles de CD4+ se encuentran relacionados con el desarrollo de dicho proceso.

DeCS

SÍNDROME DE INMUNOEficiencia ADQUIRIDA/epidemiología
SÍNDROME DE INMUNOEficiencia ADQUIRIDA/terapia
SÍNDROME DE INMUNOEficiencia ADQUIRIDA/complicaciones
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA/métodos
TROMBOSIS DE LA VENA/etiología
TROMBOSIS DE LA VENA/diagnóstico
TROMBOSIS DE LA VENA/epidemiología
ESTUDIOS OBSERVACIONALES
EPIDEMIOLÓGIA ANALÍTICA
ESTUDIOS PROSPECTIVOS
HUMANOS

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) ha prolongado con éxito la esperanza de vida de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH), de forma tal que, la infección crónica del VIH y HAART se encuentran cada vez más asociados a complicaciones a largo plazo (1). Independientemente de la investigación sobre enfermedades vasculares arteriales, un número de reportes de casos también han sido publicados, ya que describen acontecimientos trombóticos venosos en estos enfermos. Los episodios recurrentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), fueron divulgados en los últimos años con relativa frecuencia (2).

El término enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba varios procesos patológicos entre los que destacan la trombosis venosa (TV) (3). Esta puede ser definida como la presencia de un trombo dentro de una vena, acompañado de un grado variable de respuesta inflamatoria (4). Los trombos venosos son depósitos intravasculares compuestos predominantemente de fibrina y de hematíes, con un contenido variable de plaquetas y leucocitos (5).

Desde el punto de vista patogénico, la formación, el crecimiento y la disolución de los trombos venosos y de los émbolos pulmonares, reflejan el balance entre los efectos del estímulo trombogénico (factores favorecedores) y una serie de mecanismos protectores (3,4). Dentro de los factores favorecedores se citan:

- a) El aumento de la activación de la coagulación sanguínea *in vivo*.
- b) El estasis venoso que supone muchas situaciones clínicas.
- c) Las lesiones de la pared vascular (eventos todos reconocidos dentro de la denominada triada de Virchow) (5).
Los factores protectores, a su vez, van a estar determinados por:
- d) Mecanismos protectores del endotelio vascular.
- e) Inhibidores de la coagulación sanguínea: antitrombina III (ATIII), la proteína C, y la proteína S.
- f) El sistema fibrinolítico que permite la conversión de plasminógeno en plasmina por rotura proteolítica mediada por los activadores del plasminógeno (6).

En el caso específico de los pacientes con VIH se han considerado la existencia de una serie de factores favorecedores y/o procoagulantes, que predisponen al desarrollo de esta complicación (2,7,8).

Durante nuestra labor en el Connaught General Hospital de Freetown, en Sierra Leona, participamos como interconsultante del programa nacional de VIH/sida del referido país, para las enfermedades vasculares durante un período de 18 meses, realizando la evaluación vascular de todos los enfermos que lo requerían en una consulta nacional creada en dicha institución. En este trabajo exponemos la experiencia acumulada en la atención de estos enfermos que presentaban como complicación una trombosis venosa profunda de la extremidad.

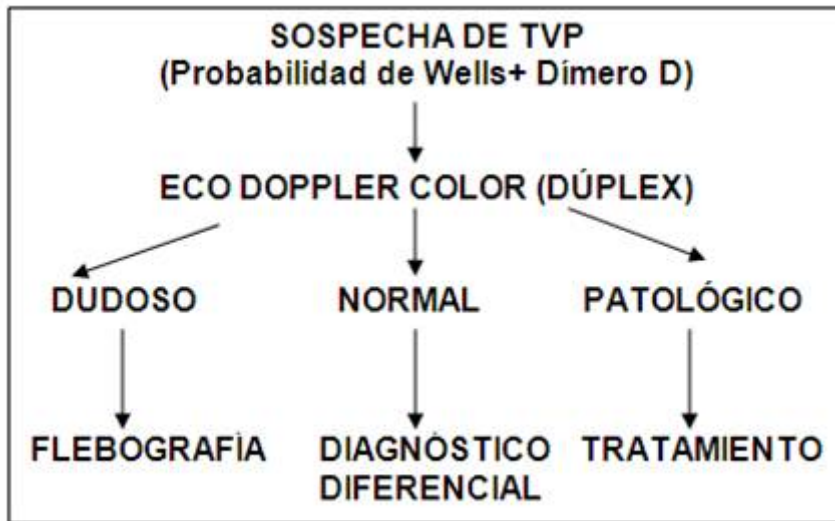
MÉTODOS

Tipo de estudio: realizamos un estudio explicativo observacional (analítico) de carácter prospectivo.

Universo: constituido por todos los pacientes con VIH/sida, atendidos en el programa nacional de Sierra Leona, remitidos a nuestra consulta nacional de referencia de enfermedades vasculares en el Connaught General Hospital de Freetown, con diagnóstico presuntivo de trombosis venosa profunda, desde enero de 2008 hasta julio de 2009, incluyendo ambos.

Muestra: seleccionamos 39 enfermos, que constituyeron nuestra muestra al presentar diagnóstico positivo de TVP según metodología de diagnóstico establecida en nuestro protocolo de trabajo, en igual fecha y lugar.

Algoritmo diagnóstico empleado en nuestro protocolo de trabajo



Se seleccionaron de cada caso, las siguientes variables de estudio:

- Edad
- Sexo
- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Diagnóstico presuntivo según modelo de probabilidad de Wells
- Niveles de Dímero D
- Resultados del Dúplex venoso
- Niveles de CD4+

Procesamiento estadístico: nuestros resultados son expuestos en tablas y gráficos según corresponda, de acuerdo al tipo de variable. El procesamiento estadístico se realizó con la ayuda del sistema estadístico SPSS versión 10.0. Para la descripción de la muestra se utilizó las distribuciones de frecuencia, así como se procedió al cálculo de algunas medidas de tendencia central (medias) y de variabilidad (tales como la amplitud y la desviación estándar). La significación estadística fue calculada a través del test de Independencia y Homogeneidad (Chi cuadrado X 2) con un nivel de significación estadística de un 95 % ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Tabla No. 1. Distribución de la muestra. Connaught General Hospital Freetown. 2008-2009

Variables	Muestra (No. de casos)
Edad media	33 años (DS +/- 8,7)
Sexo (masculino/femenino)	17 (43,58 %)/22 (56,42 %)
Tiempo de evolución de la enfermedad	4 años (DS +/-2,3)

Fuente: historias clínicas.

En la tabla previa (No. 1), puede apreciarse que la muestra de 39 pacientes tuvo una edad promedio de 33 años, con una desviación estándar de 8,7 años. En relación con el sexo, 17 correspondieron al sexo femenino, para un 43,58 % del total, mientras que 22 fueron del sexo masculino (56,42 %). Por su parte,

el tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 4 años, con una desviación estándar de 2,3 años.

Tabla No. 2. Correlación entre el diagnóstico clínico presuntivo (probabilidad de Wells) y los niveles de Dímero D. Connaught General Hospital Freetown. 2008-2009

Niveles de Dímero D	Diagnóstico clínico presuntivo (probabilidad de Wells)					
	Alta		Moderada		Baja	
	No. de casos	%	No. de casos	%	No. de casos	%
Positivo > 0,5 mcg/ml	37	100	2	100	0	0
Negativo < 0,5 mcg/ml	0	0	0	0	0	0

Fuente: historias clínicas.

La tabla No. 2 manifiesta como todos los pacientes incluidos en nuestra investigación, al ser portadores de una TVP, presentaron un Dímero D positivo, considerado como tal aquel con cifras mayores a 0,5 mcg/ml.

Tabla No. 3. Correlación entre el diagnóstico clínico presuntivo (probabilidad de Wells) y los resultados del Dúplex venoso. Connaught General Hospital Freetown. 2008-2009

Resultados del Dúplex venoso	Diagnóstico clínico presuntivo (probabilidad de Wells)					
	Alta		Moderada		Baja	
	No. de casos	%	No. de casos	%	No. de casos	%
Dudoso	3	8,1	0	0	0	0
Positivo	34	91,9	2	100	0	0
Total	37	100	2	100	0	0

Fuente: historias clínicas.

La tabla No. 3 muestra que aquellos pacientes con un riesgo alto de TVP, según modelo de probabilidad de Wells, en un 91,9 % de los casos (n=34) presentaron un Dúplex con signos patognomónicos de TVP, mientras que todos los pacientes con riesgo moderado también presentaron un Dúplex positivo, llama la atención que el 8,1 % de los enfermos con riesgo alto presentaron un Dúplex dudoso (n=3), siendo necesario en ellos, a pesar de los riesgos identificados para confirmar el diagnóstico positivo según protocolo establecido la realización de flebografía anterógrada.

Tabla No 4. Correlación entre los niveles de CD4+ y diagnóstico clínico presuntivo. Connaught General Hospital Freetown. 2008-2009

Niveles de CD4+	Diagnóstico clínico presuntivo (probabilidad de Wells)					
	Alta		Moderada		Baja	
	No. de casos	%	No. de casos	%	No. de casos	%
> 500 células/ul	1	2,7	1	50	0	0
200-500 células/ul	20	54	1	50	0	0
< 200 Células/ul	16	43,3	0	0	0	0

Fuente: historias clínicas.

En la tabla No. 4 se aprecia que los niveles de CD4+ en el 54 % (n=20) de los enfermos de alta probabilidad presentaron cifras entre 200 y 500 células/ul, mientras que las cifras inferiores a 200 células/ul estuvieron presentes en el 43,3 % (n=16) de los mismos. Solamente el 2,7 % (n=1) presenta niveles de CD4+ superiores a 500 células/ul. La descripción correspondiente a los enfermos con probabilidad moderada carece prácticamente de valor en esta muestra por estar constituida solamente por dos casos.

DISCUSIÓN

La distribución muestral apreciada en la tabla No. 1, consideramos que está en relación con el comportamiento del VIH en Sierra Leona. Fuentes del programa ONUSIDA consideraron en el año 2000 que con la población total estimada a fines de ese año de 4 721 000, existían un total de 68 000 pacientes diagnosticados, con una tasa de incidencia de 1,440373 %, los cuales representaron en ese momento el 0,1999 % de la población mundial de pacientes con VIH/sida (9). Al actualizar estos datos en el año 2007, la tasa estimada de prevalencia entre los adultos (15-49 años), fue de 1,7, y el número estimado de personas (de todas las edades) que viven con VIH fue de 55 mil (10), hallazgos que ilustran la alta incidencia y prevalencia de la entidad en el país en cuestión.

Para el análisis de la probabilidad de TVP debemos tener presente que, si bien ninguno de los síntomas o signos de TVP es diagnóstico de manera aislada, se ha establecido un modelo predictivo (modelo de Wells), que tiene en cuenta síntomas, signos y factores de riesgo, que permiten categorizar a los pacientes en diferentes grados de probabilidad de TVP, y que ha sido validado en numerosos estudios (10). Es por eso que se sugiere que en los pacientes con síntomas sugestivos de TVP se debería determinar, inicialmente, la probabilidad clínica según el modelo de Wells (ver anexo). Para ello es importante una historia clínica y examen físico preciso y detallado. Tras la predicción clínica se debe realizar determinación de Dímero-D, como producto resultante de la lisis de la fibrina, su normalidad indica ausencia de proceso trombótico y posterior fibrinólisis (11). El Dímero D está elevado en otras situaciones diferentes de la ETEV, como son neoplasias, infarto de miocardio, trombosis arterial, insuficiencia cardíaca, coagulación intravascular diseminada, neumonía, embarazo, cirugía o traumatismo reciente o hepatopatía (12). La determinación de Dímero D tiene una gran sensibilidad, cercana al 100 %, ya que en la gran mayoría de los casos de ETEV estará elevado, pero la especificidad es muy baja. De esta forma, el valor predictivo positivo (probabilidad de tener ETEV si el Dímero D está elevado) es baja y, sin embargo, el valor predictivo negativo (probabilidad de no tener ETEV, si el Dímero D es normal) es muy alta (10). Una puntuación clínica menor o igual a 1 y Dímero-D negativo serían suficientes para excluir TVP, sin necesidad de realizar ecografía; sin embargo, no debería emplearse únicamente el Dímero-D para excluir TVP en un paciente con alta sospecha clínica (10). El modelo de probabilidad clínica y el Dímero-D tiene, además, la ventaja de definir la estrategia terapéutica en situaciones en que la prueba de imagen no está disponible; así, los pacientes con sospecha clínica moderada o alta y Dímero-D positivo pueden recibir tratamiento oportuno y diferir la realización de la prueba de imagen 12-24 horas. En aquellos pacientes cuyo riesgo de TVP es bajo de acuerdo con el modelo de probabilidad clínica y Dímero-D negativo, se puede posponer la prueba de imagen 12-24 horas sin necesidad de cobertura antitrombótica (13-4). No obstante, la estrategia ideal para el diagnóstico de TVP en un paciente sintomático es la combinación de probabilidad clínica, Dímero-D y ecografía de extremidades. Las razones anteriores justifican nuestro protocolo de actuación ante la sospecha de una TVP que incluyen el uso del modelo predictivo de Wells + Dímero D + Dúplex. El Dúplex venoso, se considera el método objetivo no invasivo más exacto (15). Dentro de los eventos patogénicos de mayor trascendencia en la TVP en el paciente con VIH/sida debemos citar la severidad de la infección (riesgo incrementado en pacientes con conteo de CD4 < 200/mm³) (2); el empleo de inhibidores de proteasas en el tratamiento (2,9), hecho que ha sido cuestionado por otros autores (10); el incremento de los factores procoagulantes, teniendo presente que como consecuencia de la activación endotelial se produce aumento del factor tisular a nivel de las membranas celulares que activa la vía

extrínseca de la coagulación (16); activación de micropartículas que actúan como catalizador de las reacciones de la coagulación (17). También se ha citado una disminución de los factores anticoagulantes: se ha reportado una disminución de los niveles de AT III, el más importante inhibidor fisiológico de los factores de la coagulación activados (IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa) (18). Otras proteínas anticoagulantes afectadas por la infección por el HIV son la proteína C y S. La proteína C activada inhibe la actividad de los factores de la coagulación activados V y VIII (19). A su vez, la proteína S no tiene actividad enzimática conocida, pero es un importante cofactor para la proteína C. Los niveles reducidos de proteína S en enfermos infectados con el VIH, se ha considerado relacionado con el incremento en la activación o apoptosis de las células T circulantes, evento que genera micropartículas que pueden unirse a la proteína S; teóricamente pueden ser causados además por desregulación de la síntesis de la misma o por la presencia de anticuerpos antiproteína S (18). También se han descrito una disminución del cofactor heparínico (HC II), otra proteína anticoagulante asociado a la infección con VIH, si bien su relación directa con la TVP sigue siendo controversial, se ha descrito mayor incidencia de estos episodios en enfermos con déficit congénito y/o adquirido del mismo (18). Los anticuerpos antifosfolípidos se reportan aumentado en estos enfermos, tanto los anticardiolipinas y anticoagulante lúcido (19). Se ha descrito, a su vez, en este grupo de enfermos un significativo incremento del factor de Von Willebrand (20), el mismo media la adhesión plaquetaria el endotelio dañado (1er. paso en la hemostasia). Más aún se ha determinado la presencia de niveles aumentados de inhibidor del activador tisular del plasminógeno (tPA) y de si inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I) en pacientes con HIV (21), la activación de ambas proteínas indica una activación general del sistema fibrinolítico, probablemente como una reacción a la tendencia aumentada a la trombosis (y secundaria fibrinólisis). La activación de las células endoteliales se refleja también en los niveles elevados de trombomodulina soluble (sTM), importante cofactor para la proteína C (22).

Mencionar, además, que el tratamiento HAART se ha relacionado con un incremento en los niveles de fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I) (23). Otros factores que predisponen al desarrollo de trombosis lo van a ser la presencia de infecciones recurrentes en estos enfermos (24-6).

Los pacientes con VIH/sida sometidos a tratamiento HAART presentan un serie de factores que predisponen al desarrollo de la ETEV, la combinación del modelo predictivo de Wells+ Dímero D+ Dúplex venoso, ofrece una sensibilidad cercana al 100 % para el diagnóstico de la ETEV, los niveles de CD4+ se encuentran relacionados con el desarrollo de dicho proceso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349(21):1993-2003.
2. Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, Keller TT, Ten Cate H, Van Gorp ECM, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *J Med.* 2005 Apr;63(4):129-36.
3. Gabriel Botella F, Labiós Gómez M, Brasó Aznar JV. Trombosis venosa profunda: presente y futuro. *Med Clin.* 2000;114:584-96.
4. Gorman WP, Davis KR, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease. Swollen limb-1: General assessment and deep vein thrombosis. *BMJ.* 2000;320:1453-56.
5. Quesada Velásquez N. Trombosis Venosa. *Bol Sociedad Peruana Med Inter.* 2001;24(2).
6. Franco RF, Reitsma PH. Gene polymorphisms of the haemostatic system and the risk of arterial thrombotic disease. *Br J Haematol.* 2001;115:491-506
7. Copur AS, Smith PR, Gomez V, Bergman M, Homel P. HIV infection is a risk factor for venous thromboembolism. *AIDS Patient Care STDS.* 2002;16(5):205-9.
8. Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2001;15(6):311-20.

9. ONUSIDA/OMS. Las estadísticas del SIDA y VIH en el mundo: cálculos de VIH/SIDA mundial. [citado 20 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.avert.org/estadisticas-sida.htm>
10. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;295:199-207.
11. Lee AY, Julian JA, Levine MN, Kearon C, Wells PS, Geinsberg JS. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1999;131:417-23.
12. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep vein-thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1127-35.
13. Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, et al. Combined use of clinical assessment and D-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep-vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost*. 2003;1:645-51.
14. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33:327-29.
15. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med*. 1998;128:663-77.
16. Friedman H. Infection of endothelial cells by common human viruses. *Rev Infect Dis*. 1989;11:700-4.
17. Gris JC, Toulon P, Brun S, Maugard C. The Relationship between Plasma Microparticles, Protein S and Anticardiolipin Antibodies in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Thromb Haemost*. 1996;76:38-45.
18. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, DeHoff B, Grinnell BW. Gene expression profile of antithrombotic protein c defines new mechanism modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem*. 2001;276:1199-203.
19. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*. 2001;109:369-84.
20. Schved JF, Gris JC, Arnaud A, Martínez P. Von Willebrand factor antigen, tissue-type plasminogen activator antigen, and risk of death in human immunodeficiency virus 1-related clinical disease: independent prognostic relevance of tissue-type plasminogen activator. *J Lab Clin Med*. 1992;120:411-9.
21. Seigneur M, Constans J, Blann A. Soluble Adhesion Molecules and Endothelial Cell Damage in HIV Infected Patients. *Thromb Haemost*. 1996;77:647-49.
22. De Larranaga GF, Bocassi AR, Puga LM, Alonso BS, Benetucci JA. Endothelial markers and HIV infection in the era of highly active antiretroviral treatment. *Thromb Res*. 2003;110(2-3):93-8.
23. De Larranaga GF, Petroni A, Deluchi G, Alonso BS, Benetucci JA. Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and/or injury in human immunodeficiency virus-1-infected patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(1):15-8.
24. De Larranaga GF, Bocassi AR, Puga LM, Alonso BS, Benetucci JA. Endothelial markers and HIV infection in the era of highly active antiretroviral treatment. *Thromb Res*. 2003;110(2-3):93-8.
25. Koppel K, Bratt G, Lund B, Frederikson EL, Sandström E. A hypercoagulable state associated with protease inhibitor containing highly active antiviral therapy (PI-HAART) in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000;14(suppl):S72.
26. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12:F51-8.

SUMMARY

Treatment with highly active antiretroviral therapy (HAART) has prolonged successfully life expectancy in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), so that the chronic HIV infection and HAART are associated long-term complications. The term venous thrombosis disease (TED) includes several pathological processes like the deep venous thrombosis (DVT). In the specific case of patients with HIV, there have been considered the existence of a series of anticoagulant and/or coagulant factors predisposing the development of this complication. We expose the results of our work in the national program for HIV/AIDS Sierra Leone as inter-consultant for vascular complications, allow us to perform a clinical characterization of patients with HIV/AIDS and DVT. Conclusions: The patients with HIV/AIDS under the treatment with HAART, have a lot of factors that predispose to the development of the DVT, the combination of the predictive models of Wells + D-Dimmer + Venous Duplex have a sensibility near of the 100% for the diagnosis of the DVT, the levels of CD4+ are related with the development of this process.

MeSH

ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/epidemiology
ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/therapy
ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/complications
ANIRETROVIRAL THERAPY, HIGHLY ACTIVE/methods
VENOUS TROMBOSIS/etiology
VENOUS TROMBOSIS/diagnosis
VENOUS TROMBOSIS/epidemiology
OBSERVATIONAL STUDIES
ANALYTIC STUDIES
PROSPECTIVE STUDIES
HUMANS

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

García Herrera AL, Moliner Cartaya M. Caracterización clínica de la trombosis venosa profunda en enfermos con VIH/sida. Rev Méd Electrón. [Seriada en línea] 2010;32(3). Disponible en URL: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202010/vol3%202010/tema1.htm>. [consulta: fecha de acceso]