

112361



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

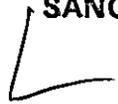
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL GENERAL REGIONAL GABRIEL MANCERA

2 5

ANALISIS DEL PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE
PROTEASAS COMO INDUCTORES DE TROMBOFILIA
SECUNDARIA EN PACIENTES CON SIDA.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALISTA EN: PATOLOGIA CLINICA
P R E S E N T A :
DRA. RITA SANCHEZ BARBOZA



ASESORES: DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ

DRA. ROSA MARIA GARCIA ESCAMILLA



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

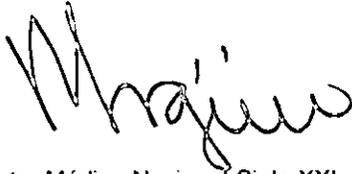
Análisis del Papel de los Inhibidores de Proteasas como Inductores de Trombofilia Secundaria en Pacientes con SIDA.

Vo.Bo.

Dr. Rubén Argüero Sánchez

Director

Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

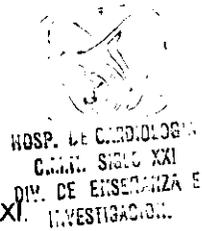


Vo.Bo.

Dr. Armando Mansilla Olivares

Jefe de la División de Educación Médica e Investigación.

Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Vo.Bo.

Dr. Alonso Peña González

Subjefe de la División de Educación Médica e Investigación.

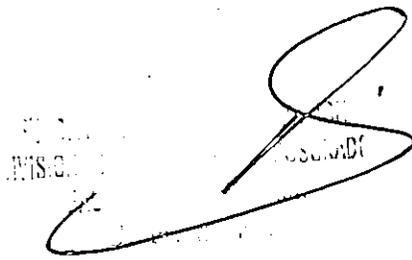
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Vo.Bo.

Dra. Rosa María García Escamilla

Profesor Titular del Curso de Posgrado en Patología Clínica

Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Análisis del Papel de los Inhibidores de Proteasas como Inductores de Trombofilia Secundaria en Pacientes con SIDA.

Sánchez B. R y Cols.

RESUMEN.

Las trombosis son complicaciones muy raras en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Sólo unos cuantos casos se han descrito en la literatura mundial. En la clínica del SIDA del Hospital General Regional Gabriel Mancera, en casi 8 años de trabajo y entre 2000 pacientes atendidos con SIDA, se registraron únicamente dos pacientes con trombosis. Sin embargo, en los últimos 8 meses observamos un incremento en estas complicaciones. Informamos los resultados de 18 pacientes con SIDA y trombosis, todos hombres homosexuales con una media de edad de 40 años (rango de 18 a 51). Ya que no se tenía ninguna orientación acerca de la probable etiología de estas complicaciones, se practicó un rastreo general protrombotico primario: pruebas funcionales de proteína C (PC), proteína S (PS), antitrombina III (AT-III), resistencia a la proteína C activada (RPCA), anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (AAC). 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 (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) eran normales.

Las muestras para AT-III se obtuvieron cuando el paciente estaba bajo anticoagulación oral y las de proteína C y S cuando estaba bajo tratamiento con heparina.

Se encontraron 8 y 3 casos con deficiencia de proteína S y C, respectivamente; 2 con RPCA (FV Leiden negativo en ambos), y 1 con AL.

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 publicaron dos trabajos que asocian estos medicamentos con trombosis en pacientes con SIDA. Nuestros resultados también sugieren que esta asociación es verdadera, 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). Estos eventos se deben 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 (1-3-4-5-6). Por el contrario, a pesar de esta prevalencia alta de complicaciones hemorrágicas, la trombosis es poco frecuente en estos enfermos y siempre es una complicación inesperada. El número de pacientes con SIDA que han sufrido una trombosis es bajo (7-12), tanto que no más de 20 casos se han descrito en la literatura(1,2,8,13). En el servicio de la clínica del SIDA (CLISIDA) del Hospital General Regional Gabriel Mancera(HGRGM), luego de casi 8 años y entre, aproximadamente, 2000 pacientes, fueron registrados sólo dos casos con trombosis. Más aún, uno de estos pacientes tenía deficiencia familiar de proteína C, por lo que su posibilidad de presentar una trombosis era alta aún sin la infección por el VIH. Sin embargo, en los últimos 8 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 con al menos un evento trombótico venoso y que han sido atendidos en nuestra unidad en un periodo relativamente breve.

MATERIAL Y METODOS.

En la CLISIDA del HGRGM IMSS se atienden paciente con SIDA, únicamente. El tratamiento convencional de los enfermos incluye un triple esquema de antiretrovirales incluyendo inhibidores de proteasas desde hace aproximadamente 24 meses. La mayoría de los enfermos con SIDA son hombres adultos homosexuales, con un rango de edad entre 18 y 51 años. El universo de trabajo fue de 930 pacientes y de estos 18 casos han referido trombosis sin que se les reconociera ningún factor protrombótico directamente asociado con este tipo de complicaciones.

Ante la falta de orientación acerca de la probable etiología de las complicaciones tromboticas en estos pacientes, se realizó un escrutinio protrombótico de acuerdo a lo sugerido recientemente 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 llevo a cabo mediante un analizador centrifugo para pruebas de coagulación, totalmente automatizado de doble sistema óptico, nefelométrico y cromogénico. La muestra se tomo de una vena cubital mediante la técnica habitual y se deposito en un tubo al vacio con capacidad de 2.7ml con citrato de sodio al 3.8% homogeneizando suavemente. La relación de sangre total y anticoagulante fue de uno a nueve. La muestra se centrifugo inmediatamente a 2000 g. durante 10 minutos, el plasma fue separado del paquete globular y se congelo a -80° C y sé manteniéndose así hasta momentos antes de su procesamiento para realizar las pruebas, las muestras se descongelaron lentamente. El valor normal de

referencia para PC es de 70 a 140%, PS es de 70 a 140%, AT-III es de 80 a 120% según el método cromogenico empleado. La RPCA se considera positiva cuando el cociente es menor de 2.1.

Se utilizo una Prueba coagulométrica para determinar anticoagulante lúpico (AL) y en esta prueba se considera positiva o negativa, con un cociente < 2.1 utilizando el plasma del paciente y plasma de control negativo y positivo. Para determinar la presencia de anticuerpos anticardiolipinas (AAC) se utilizo la prueba de ensayo inmunoabsorbente ligado a la enzima (ELISA) se considera positivo o negativo con la presencia o no de estos anticuerpos. En todos los pacientes se realizaron determinación de linfocitos CD4 para conocer su estado inmunológico.

También se realizo venografía distal de miembros inferiores para confirmar el diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP). En los pacientes con tromboembolia pulmonar (TEP) el diagnóstico clínico se corroboró mediante gamagrama ventilatorio y perfusorio pulmonar y la trombosis renal (TR), con gamagrama renal

RESULTADOS.

El tipo de estudio fue observacional, descriptivo y transversal.

De los 930 pacientes VIH+ atendidos en este momento en la CLISIDA, se encontraron 18 hombres homosexuales con una edad media de 40 años (18-51) con trombosis. Todos tuvieron al menos un cuadro clínico de trombosis venosa (Cuadro 1). Las más frecuentes fueron trombosis venosas profundas, todas ellas confirmadas por venografía distal aunque se encontraron dos pacientes con trombosis venosas orgánicas. El tiempo de infección por VIH(+) varió entre 3 y 108 meses, con una mediana de 42 meses. Los eventos trombóticos en miembros inferiores predominaron en la extremidad pélvica izquierda 10 pacientes, (56%). Tres pacientes (17%) tuvieron trombosis venosa profunda en miembro pélvico derecho. Cinco pacientes (27%), presentaron dos eventos trombóticos en momentos diferentes, en tres de ellos se observó trombosis en la pierna contralateral al primer evento trombótico, uno más presentó tromboembolia pulmonar (TEP) y otro trombosis renal (TR) (gráfica1). En estos dos últimos casos, el diagnóstico se corroboró mediante gammagrama ventilatorio y perfusorio pulmonar y con gammagrama renal, respectivamente.

Todos los pacientes se encontraban en tratamiento antiretroviral (ARV). La mediana de uso de ARV en el grupo de pacientes fue de 5.5 meses con un rango de 1 a 19 meses. Catorce pacientes incluían en su esquema un inhibidor de proteasas (IP). El IP más utilizado fue saquinavir, utilizado en 13 pacientes (72%) y otros esquemas de ARV 5 (23%)(cuadro 3). Dentro de los fármacos que en forma conjunta recibían

los pacientes, destaca el megestrol, presente al momento de la trombosis venosa profunda en 10 (56%) pacientes, quienes recibían diferentes esquemas de ARV

El estado inmunológico de los pacientes presentaba deterioro importante, con un promedio de 66 células $cd4/mm^3$, dentro de un rango de 3 a 215 células/ mm^3 , diez pacientes (56%) se encontraban con menos de 200 células $CD4/mm^3$.

En base a que no teníamos ninguna pista acerca de la posible etiología de la trombosis, se practicó una evaluación trombofílica completa de acuerdo a los lineamientos recientemente propuestos (14). El escrutinio protrombótico se realizó 3 semanas después del evento, realizándoles tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombo plastina parcialmente activada (TTPa), las cuales deberían ser normales. Las muestras para AT-III se obtuvieron mientras el paciente recibía anticoagulantes orales y las de proteína C, S y RPCA cuando estaba bajo tratamiento con heparina. Los resultados del escrutinio se muestran en el cuadro 2. Se encontraron 8 y 3 casos con deficiencia de proteínas S y C, respectivamente. Dos pacientes tuvieron RPCA con FV Leiden negativo lo que permite suponer que trató de RPCA adquirida. En otro paciente se encontró AL positivo. 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. Todos los casos se trataron tradicionalmente con heparina en la fase aguda, y anticoagulantes orales en la fase crónica realizándoles un examen de TP de control mensual y de INR. Todos están vivos.

Discusión.

Encontramos una posible asociación entre la terapia antiretroviral con Inhibidores de Proteasas (IP) y trombosis venosa en pacientes con SIDA. Es de llamar la atención el hecho de que en un lapso de 8 meses un alto porcentaje de pacientes ha presentado este tipo de complicaciones, sobre todo si dicha comparación se hace en relación a nuestra experiencia en CLISIDA del HGRGM y lo referido en la literatura donde el problema más importante del paciente con SIDA a nivel del sistema de coagulación, es la hemorragia.

Aunque la deficiencia de proteína S se ha descrito asociada con trombosis en pacientes con SIDA(9,10,11,15), llama la atención la alta frecuencia de la deficiencia de esta proteína en nuestra población. Por otra parte, los dos casos con RPCA adquirida son los primeros descritos en la literatura. Como se había referido en la literatura(16), nuestros datos sugieren que existe una asociación real entre los inhibidores de proteasas y trombosis venosa, un efecto colateral no descrito hasta hoy para estos medicamentos

Una trombosis es un evento inesperado en el paciente con SIDA. En los últimos meses hemos observado una verdadera epidemia de complicaciones de esta naturaleza ya que, en un grupo histórico de más de 2000 pacientes tratados en CLISIDA de HGRGM del IMSS, sólo dos casos habían sido diagnosticados. Más aún, uno de esos casos tenía una 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 IP.

Recientemente, han sido publicados algunos casos de trombosis asociada a pacientes con SIDA bajo tratamiento con este tipo de terapia. Nuestros resultados también sugieren tal asociación. Además de este incremento en la frecuencia, algunos otros hallazgos son importantes. Por ejemplo, como se ha descrito previamente, la deficiencia de PS aparece en el (44.4%), de los pacientes y el AL (5.5%) también estuvo presente aunque en mínima proporción. Sin embargo, encontramos tres casos con deficiencia de proteína C (16.6%) y dos casos con RPCA (11.1%) con FV Leiden negativo, este último, hasta donde sabemos, es una asociación no descrita previamente en la literatura.

Con base en los resultados de este estudio, es muy probable que exista una asociación estrecha entre el uso de inhibidores de proteasas y la posibilidad de un aumento de fenómenos trombóticos en pacientes con SIDA. Si existe una predisposición racial para la trombosis en presencia de este tipo de tratamiento o si existe un efecto permisivo de la terapia con IP para la predisposición a la trombosis, es un punto que deberá aclararse en el futuro próximo

CONCLUSIONES

- Hemos encontrado una alta prevalencia de trombosis venosa en pacientes con SIDA de CLISIDA HGRGM IMSS
- Se encontró una alta frecuencia de la deficiencia de Proteína S en nuestra población de pacientes con SIDA y trombosis.
- Se observó una posible asociación entre terapia antirretroviral con Inhibidores de Proteasas y trombosis venosa en pacientes con SIDA.
- Describimos, por primera vez en la literatura la asociación de SIDA y resistencia a proteína C activada (RPCA) adquirida.
- Si existe una predisposición racial para trombosis en presencia de este tipo de tratamiento o si existiera un efecto permisivo de la terapia con Inhibidores de Proteasa para la predisposición a la trombosis, es un punto que deberá aclararse en el futuro próximo.

Agradecimientos

- A Dios: porque fuera de él nada e podido hacer.
- A mis padres y hermanos: gracias por su comprensión amor y apoyo incondicional
- Arturo Patricia Brisey y Jocelyn: gracias por su cariño y por compartir la alegría de vivir.
- A mi padrino Ernesto: por que siempre me acerca a Dios y me ayuda a encontrar el camino a seguir.
- A la Dra. Rosa María García Escamilla: por su confianza por creer en nosotros ya que siempre esta cerca para guiarnos.
- Al Dr. Abraham Majluf Cruz: gracias por brindarme su confianza, apoyo y compartir sus conocimientos para lo lograr mi meta.
- Al Dr. Armando Mansilla Olivares: por inculcarnos a ser mejor día a día.
- A la Dra. Mara Silva Estrada: gracias por su ayuda para lograr mi proyecto.
- A mi gran Amigo Dr. Luis Alonso Robles Espinosa: con quien he compartido sueños, anhelos, angustias y una meta que se ha logrado.
- A Soledad Hurtron Vertiz y Marcela Mendieta Lavanderos: gracias por obtener las muestras de sangre para mi proyecto y por su gran calidad humana hacia los pacientes
- A todo el personal de Laboratorio del Hospital Gabriel Mancera: gracias por su Apoyo

BIBLIOGRAFÍA

1. Bloom EJ, Abrams DI, Rodgers GM. Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1986;256:491- 493.
2. Cohen AJ, Phillips TM, Kessler CM. Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:175-80.
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; Abril 7:57(2):239.
5. Palmer RN, Rick ME, Rick PD, et al. Circulant heparan 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; Jul. - Sep. 17(3):105-106.
8. Bouchard O, et al. Portal thrombosis and anticardiolipin antibodies association in an HIV-2 positive infected patient. *Presse 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 1801-7

11. Sugarman 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: Hematologic 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.

**Análisis del Papel de los Inhibidores de Proteasas como Inductores de
Trombofilia Secundaria en Pacientes con SIDA**

Cuadro 1. Características Clínicas y terapéuticas de 18 pacientes con SIDA y trombosis.

PACIENTE	EDAD	Tx ARV	TVP
1.- (NCM)	41	AZT+ddC+SQV	MPD-MPI
2.- (HLL)	39	AZT+ddC	MPI-MPD
3.- (MRR)	45	AZT+ddl+SQV	MPI-TEP
4.- (DMR)	29	AZT+ddC+SQV	MPI
5.- (JGR)	38	IDV+RTV	MPI
6.- (FLC)	38	AZT+ddC+SQV	MPD-TR
7.- (EMR)	36	AZT+ddC+SQV	MPD
8.- (APJ)	30	AZT+3TC+IDV	MPI
9.- (GGM)	35	AZT+3TC+S/RT	MPD
10.- (RMR)	35	AZT+3TC+SQV	MPI
11.- (RMG)	49	AZT+3TC+IDV	MPD
12.- (EFP)	47	AZT+3TC+IDV	MPI
13.- (JJA)	51	AZT+3TC+SQV	MPI
14.- (JRM)	41	AZT+ddC+SQV	MPI
15.- (JPS)	47	AZT+ddC+SQV	MPI
16.- (EMP)	42	AZT+ddl+SQV+RTV	MPI
17.- (MCT)	44	AZT+3TC+SQV	MPI
18.- (GGP)	42	AZT+3TC+SQV	MPI+MPD

* Sin IP. AZT: zidovudina, ddC: dideoxicitridina, SQV: saquinavir, ddl: didanosina, IDV: indinavir, RTV: ritonavir, 3TC: lamivudine

HGRGM

Sánchez B R.

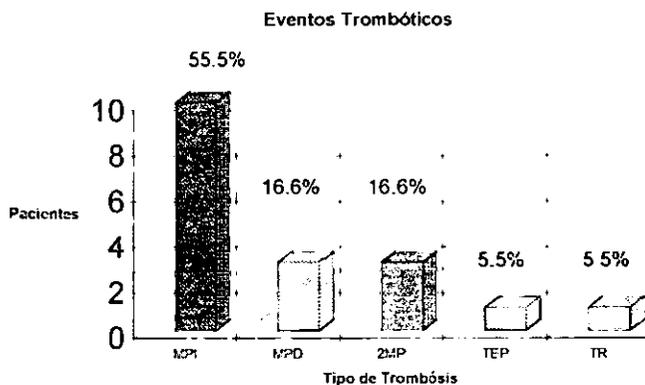
Análisis del Papel de los Inhibidores de Proteasas como Inductores de
Trombofilia Secundaria en Pacientes con SIDA

Caso	PS (%) 70 - 140	PC (%) 70 - 140	ATIII (%) 80 - 120	AL <2.1	RPCA > 0.85	AAC <10
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

Cuadro 2. Resultados del escrutinio trombofílico en 18 pacientes con SIDA y trombosis. En negrillas se muestran los resultados compatibles con deficiencia o positividad para una prueba

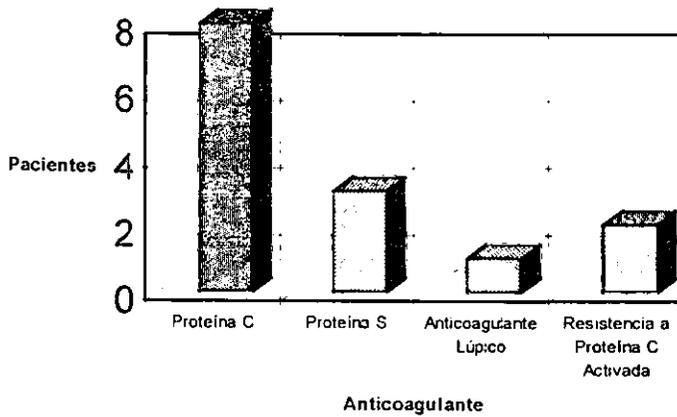
Análisis del Papel de los Inhibidores de Proteasas como Inductores de Trombofilia Secundaria en Pacientes con SIDA



Gráfica 1: Eventos Tromboticos observados en 18 pacientes:
Miembro Pélvico Izquierdo (MPI) 10 pacientes
Miembro Pélvico Derecho(MPD) 3 pacientes
Miembros Pélvicos (ZMP) 3 pacientes
Tromboembólia Pulmonar (TEP) 1 paciente
Trombosis Renal (TR) 1 paciente

Análisis del Papel de los Inhibidores de
Proteasas como Inductores de Trombofilia
Secundaria en Pacientes con SIDA

Resultados Globales de Anticoagulantes Naturales



Gráfica 2. Pacientes con
Deficiencia de Proteína C (8),
Deficiencia de Proteína S (3)
Anticoagulante Lúpico +(1)
Resistencia a Proteína C Activada +(2)

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Análisis del Papel de los Inhibidores de
Proteasas como Inductores de Trombofilia
Secundaria en Pacientes con SIDA

Cuadro 3 Esquema de Tratamiento Utilizado en HGRGM
En Pacientes con SIDA y Trombosis

Inhibidores	Frecuencia	Porcentaje (%)
Saquinavir	10	55.55
Indiravir	3	16.66
Otros	5	27.77
Total	18	100