

Trombosis Venosa Profunda en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Rol de la Trombofilia hereditaria y adquirida y de los factores de riesgo tradicionales



ARTÍCULO ORIGINAL

Deep Venous Thrombosis in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. Role of hereditary and acquired Thrombophilia and traditional risk factors

Perés Wingeyer S¹, Oliva S², Chamorro J¹, Aranda F¹, Santoro J³, Corti M², de Larrañaga G¹.

¹Laboratorio de Hemostasia, Trombosis y Biología Molecular Asociada, ²División "B" VIH/sida, ³Unidad de Hematología. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

sdaperes@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 06/04/2014
Fecha de aprobación: 05/06/2014

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 2: 117-125
Mayo - Agosto 2014

Resumen

Fundamento y objetivo: Se ha observado un aumento en la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), existiendo controversias respecto de los motivos de este hallazgo. El objetivo del presente trabajo fue analizar el rol de la trombofilia hereditaria y adquirida y de los factores de riesgo tradicionales en el desarrollo de TVP en pacientes VIH+.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles; incluyendo 56 pacientes VIH+, 17 con diagnóstico confirmado de TVP por ecografía-doppler y 39 sin TVP (grupo control). Se realizaron estudios de trombofilia y se registraron variables clínicas y factores de riesgo convencionales para TVP.

Resultados: al momento de la TVP, el 82,4% de los pacientes se encontraban cursando alguna enfermedad oportunista y no tenían buena adherencia al tratamiento antirretroviral. La necesidad de permanecer en reposo,

el síndrome febril, un bajo recuento de células T CD4+, un índice de masa corporal bajo, el uso de catéteres intravasculares y los niveles de fibrinógeno se asociaron de manera significativa con el desarrollo de TVP ($p < 0.05$). Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre trombofilia y el desarrollo de trombosis. En el análisis de regresión logística, el uso de catéteres intravasculares (Odds Ratio-OD: 48, $p < 0.05$) y el estado de reposo (OD: 40, $p < 0.05$) resultaron las únicas variables predictivas de TVP. **Conclusiones:** En este grupo de pacientes VIH+, no se encontró asociación entre trombofilia y TVP. El reposo y el uso de catéteres intravasculares resultaron las únicas variables predictivas de riesgo, incrementando más de 40 veces las posibilidades de padecer TVP.

Palabras claves: Trombosis venosa profunda; VIH; Terapia antirretroviral de gran actividad; Trombofilia.

Abstract

Background and objective: An increase in the incidence of deep venous thrombosis (DVT) has been seen in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV); however, there are some controversies regarding to the causes of this finding. The aim of this study was to analyze the role of hereditary and acquired thrombophilia and traditional risk factors in the development of DVT in HIV+ patients.

Materials and Methods: We carried out a prospective case-control survey including 56 HIV+ patients, 17 with confirmed diagnosis of DVT by doppler ultrasound and 39 without DVT (control group). We performed thrombophilia studies and record clinical variables and conventional risk factors for DVT for all patients.

Results: 82.4% of the patients with DVT were suffering from any opportunistic disease and did not have adherence to antiretroviral therapy when they developed DVT. The need to remain at rest, the febrile syndrome, a

low count of CD4 + T cells, a low body mass index, the use of intravascular catheters and the fibrinogen levels were significantly associated with the development of DVT ($p < 0.05$). However, no significant association between thrombophilia and development of DVT was found. In a logistic regression analysis, the use of intravascular catheters (odds ratio, OD: 48, $p < 0.05$) and the resting state (OD: 40, $p < 0.05$) turned to be the only predictive variables of DVT.

Conclusions: In this group of HIV+ patients, there was no association between thrombophilia and DVT. Resting and the use of intravascular catheters were the only predictive factors to develop this complication, increasing by more than 40 times the chances of developing DVT.

Key words: Deep Venous thrombosis; HIV; Highly Active Antiretroviral Therapy ; Thrombophilia

Introducción

El uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y de estrategias apropiadas para prevenir infecciones oportunistas ha disminuido significativamente la morbimortalidad asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), prolongando la expectativa de vida de estos pacientes y transformándola en muchos casos en una infección crónica^(1,2). Asociada a esta mayor supervivencia, han aparecido otras causas de morbimortalidad no relacionadas con la inmunodeficiencia a la que conduce el retrovirus como cirrosis, neoplasias no marcadoras de sida, trombosis arterial y venosa y enfermedad cardiovascular, entre otras^(3,4). En la población VIH+ estas complicaciones se presentan a edades más tempranas que en la población no infectada por el retrovirus. Diversos estudios demuestran que los pacientes VIH+ sufren un envejecimiento prematuro, siendo su edad biológica mayor que la cronológica; esto se debería principalmente a que la infección se asocia con cambios precoces y acelerados en el sistema inmune y en los mecanismos de defensa, similares a los que naturalmente ocurren

con el envejecimiento^(5,6). Con respecto a la enfermedad trombotica, varias publicaciones señalan que luego de la introducción de la TARGA, el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en estos pacientes es de 2 a 10 veces mayor en comparación con la población general^(7,8). Las causas y la relación de la infección por VIH con la TVP aún no han podido ser totalmente dilucidadas. Algunos autores han sugerido que la propia infección por el retrovirus sería un factor de riesgo independiente para el desarrollo de trombosis y se ha propuesto que la activación endotelial sería el vínculo entre infección por el retrovirus y el desarrollo de trombosis venosa^(9,10).

De hecho, citoquinas responsables de dicha activación endotelial, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina (IL) 1 y la IL6, se encuentran sobre expresadas en la infección por VIH⁽¹¹⁻¹²⁾. Estas citoquinas tienen la capacidad de activar el sistema de coagulación y disminuir la síntesis de proteínas del sistema fibrinolítico⁽¹³⁾. Adicionalmente, el TNF- α disminuye la eficacia del sistema fibrinolítico incrementando la expresión de inhibi-

del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1)⁽¹⁴⁾. Además, en los pacientes infectados por VIH+ se ha observado activación plaquetaria y diversas anomalías en los componentes del sistema de coagulación, aunque su papel causal en la TVP es controvertido⁽¹⁵⁻²²⁾.

Por otro lado, el uso de la TARGA también ha sido propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de TVP. Algunos estudios muestran una asociación temporal entre el desarrollo de TVP luego del inicio del uso de inhibidores de la proteasa, especialmente indinavir^(23,24). Sin embargo el rol fisiopatogénico de la TARGA en el desarrollo de TVP es aun materia de debate.

Por todo lo mencionado, los pacientes infectados por el retrovirus representan una población de riesgo para TVP, que se ve incrementado aun más cuando los pacientes presentan adicionalmente otros factores de riesgo tradicionales para trombosis.

El objetivo de este trabajo fue analizar de manera prospectiva el rol de la trombofilia hereditaria y adquirida y de los factores de riesgo tradicionales en el desarrollo de TVP en el contexto de la infección por VIH en la era de la TARGA.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles, en nuestro centro, un hospital monovalente de referencia en enfermedades infecciosas, situado en el área metropolitana de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron un total de 56 pacientes VIH+; 17 de los cuales presentaban TVP: 9 (53%) presentaron trombosis en miembros inferiores (venas poplíteas, femoral y tibial), 7 (41%) en miembros superiores (venas subclavia, braquial y yugular) y 1 (6%) en la vena esplénica. El diagnóstico clínico de trombosis fue confirmado en todos los casos por ecografía doppler.

El grupo control consistió en 39 sujetos VIH+, sin antecedentes de TVP. En este grupo se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años, embarazadas, con enfermedad hepática moderada, avanzada o cirrosis, pancreatitis activa, bajo tratamiento con anabólicos durante los últimos 6 meses, con infección primaria por VIH o aquellos que estaban cursando infecciones oportunistas.

Ninguno de los pacientes incluidos en el grupo control tenía antecedentes de enfermedad cardíaca is-

quémica o diabetes mellitus. Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante antes de la inclusión en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y por el Comité de Docencia e Investigación y se realizó de acuerdo a las normas éticas de la declaración de Helsinki del año 1975.

Estudios de laboratorio

A todos los pacientes se les extrajo una única muestra de sangre por punción venosa luego de 12 horas de ayuno en tubos de plástico con citrato de sodio (relación 9:1). Después de la doble centrifugación a 2.500 g durante 15 minutos, el plasma pobre en plaquetas se ensayó inmediatamente para la detección de anticoagulante lúpico y se almacenaron alícuotas a -40°C para estudios posteriores. La sangre recogida en tubos secos se dejó coagular a 37°C, y después se centrifugó a 1.500 g para la preparación de suero. Alícuotas de suero se almacenaron a -40°C hasta su uso. Una porción de la sangre recogida en tubos con EDTA fue almacenada a -40°C para realizar posteriormente las técnicas de biología molecular y otra porción se separó y guardó inmediatamente a -40°C para la determinación de homocisteína (HCS).

Todas las muestras de suero y plasma se descongelaron sólo una vez en un baño de agua a 37°C antes de su uso.

La extracción de sangre de los pacientes con TVP internados (n=14) se realizó en el momento en que eran dados de alta, esto es 45 días en promedio posterior al episodio. Los otros 3 pacientes fueron estudiados 6 meses después de la TVP. Los criterios de positividad de ensayos de laboratorio fueron estrictamente aplicados en el caso de controles. En los pacientes con trombosis, la baja adherencia a los tratamientos impidió la repetición (cuando fuera necesario) de los resultados positivos.

Estudios en suero

En las muestras de suero, se determinaron anticuerpos anticardiolipinas (ACA) de isotipos IgG e IgM por técnica de ELISA "made home" estandarizada⁽²⁵⁾.

Se consideró como resultado positivo a los niveles séricos de ACA en el título medio o alto (> percentil 99), en dos ocasiones, por lo menos con 12 semanas de diferencia (títulos persistentes). Se excluyeron los resultados débilmente positivos o positivos sólo en una determinación.

Estudios en plasma citratado

Las muestras de plasma se evaluaron para la presencia de actividad AL mediante pruebas de tamizaje: tiempo de tromboplastina parcial activada (Diagnostica Stago, Asnières, Francia), tiempo de veneno de víbora de Russell (Diagnostica Stago, Asnières, Francia), y el tiempo de protrombina diluida ensayado con tromboplastina recombinante sin diluir y dilución 1:500 en cloruro de calcio 25 mM (Innovin, Dade Internacional Inc., Miami, FL, EE.UU). Cuando uno de los ensayos estaba prolongado, se analizó en mezclas con plasma normal y con concentraciones elevadas de fosfolípidos, según los criterios del subcomité de estandarización de anticuerpos antifosfolípidos, de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH). Se consideró positivo para AL cuando la prueba fue reactiva en dos ocasiones, al menos con 12 semanas de diferencia según criterios de la ISTH.

Proteína C (PC) (Stago, Francia) y Antitrombina (AT) (Chromogenix, Mölndal, Suecia) fueron cuantificadas usando un método cromogénico. Proteína S (PS) libre se evaluó por inmunoturbidimetría (Liatest, Stago, Francia). El fibrinógeno se midió por método de Clauss (Diagnostica Stago, Asnières, Francia).

Plasma EDTA

La HCS total fue medida por ELISA, después del tratamiento previo de la muestra (Axis® EIA homocisteína, Dundee, Reino Unido).

Sangre entera

La extracción de ADN humano se realizó mediante método automatizado con columnas y equipamiento Quiagen. A partir del ADN genómico de cada muestra se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en condiciones adecuadas. Los productos de amplificación fueron digeridos con enzima de restricción. Se evaluó la presencia de la mutación G→A del gen de la protrombina en la posición 20210 (PT20210AG) y factor V de Leiden.

Se definió trombofilia en aquellos casos que los pacientes presentaban niveles de PC menor a 70%, PS libre menor a 60% en hombres y menor a 50% en mujeres, AT menor a 80%, HCS mayor a 15 $\mu\text{mol/l}$, mutación de PT20210AG, V Leiden G/A, presencia de AL o ACA (IgG y/o IgM > 40 GPL/MPL). Las variables PC, PS libre, AT, HCS y ACA fueron cate-

gorizadas según los puntos de cortes detallados anteriormente.

Datos clínicos

En todos los pacientes se calculó el índice de masa corporal (IMC: peso/altura²). Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, recuento total y nadir de células T CD4 + medidas por citometría de flujo, tiempo evolución de la de infección por VIH, tiempo y tipo de tratamiento para la infección por el retrovirus. También se registraron datos referidos a factores de riesgo clásicos para TVP entre ellos tabaquismo, consumo de corticoides, abuso de drogas, consumo de alcohol, coinfecciones por virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) e historia personal y familiar de trombosis.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Dado que los datos no presentaban una distribución normal se informan como mediana y cuartiles (25% y 75%) o en porcentajes según corresponda. Para comparar datos cuantitativos se utilizaron pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) y para comparar proporciones se utilizó Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según corresponda. La asociación entre TVP y las variables estudiadas fue evaluada por análisis de regresión logística condicional uni y multivariado. Debido a la colinealidad entre varios factores y el número limitado de casos, se limitó el número de variables incluidas en los modelos multivariados. Para los modelos de variables múltiples se incluyeron las variables con un valor de $p < 0,10$ en el análisis univariado. Todos los valores de p considerados fueron de dos colas.

Resultados

Al momento de la trombosis, 14 de los 17 pacientes VIH+ (82,4%) se encontraban internados cursando alguna enfermedad oportunista y por lo tanto no tenían buena adherencia a la TARGA.

En la tabla 1 se describen las características socio-demográficas y clínicas más relevantes de los casos y controles. Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos de estudio en el IMC, la mediana de células T CD4+ al momento de la trombosis, el estado de reposo, la

presencia de síndrome febril y el uso de catéteres intravenosos en los últimos 6 meses. Ninguna de las otras variables evaluadas mostró diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes VIH+ con y sin trombosis venosa profunda. Los resultados están expresados en medianas y sus respectivos cuartiles (25-75%) o en porcentajes según corresponda.

	Grupo control VIH+ sin trombosis n=39	Grupo VIH+ con trombosis n=17	P
Edad (años)**	38 (36-43)	41 (26-46)	0.504
Sexo (femenino/masculino) (%)*	10.3/89.7	35.3/64.7	0.052
Índice de masa corporal (kg/m2)**	24.3 (21.2-27.6)	20.8 (18.4 -23.1)	0.004
Tabaquismo (%)*	69.2	56.3	0.358
Catéteres en los últimos 6 meses (%)*	0	70.6	<0.005
Hipertensión arterial (%)*	0	0	1.000
Diabetes (%)*	0	6.3	0.291
Trauma (%)*	0	13.3	0.136
Neoplasias (%)*	0	6.3	0.291
Cirugías (%)*	0	0	1.000
Síndrome febril (%)*	0	50	<0.005
Reposo (%)*	0	70.6	<0.005
Coinfección VHC (%)*	30.8	23.5	0.751
Coinfección VHB (%)*	2.6	17.6	0.079
Células T CD4+ nadir (cél/ul)	94 (24-243)	Desconocido	-
Células T CD4+ al momento de la trombosis (cél/ul)**	638 (411-863)	53 (35-236)	<0.001

*Prueba de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher según el número de casos

**Test de Mann-Whitney

ABREVIATURAS: VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; VHC: Virus de la Hepatitis C; VHB: Virus de la Hepatitis B.

En la tabla 2 y 3 se detallan los resultados de los estudios de trombofilia. Solamente los niveles de fibrinógeno presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el casos y controles ($p < 0.001$).

Se realizó un análisis de regresión logística multivariada incluyendo como variables independientes aquellas con $p < 0.10$: sexo, IMC, coinfección por

VHB, mediana de las células T CD4+ al momento de la trombosis, estado de reposo, síndrome febril y uso de catéteres intravenosos en los últimos 6 meses.

El uso de catéteres [Odds ratio OD: 48 (7-336), $p < 0.005$] y el estado de reposo [OD: 40 (3-568), $p < 0.005$] resultaron las únicas variables fuertemente predictivas para el desarrollo de trombosis.

Tabla 2. Resultados de los test de trombofilia en los pacientes con trombosis venosa profunda.

Pacientes	Sexo	PS libre (%)	PC (%)	AT (%)	HCS (umol/l)	ACA IgG (GPL)	ACA IgM (MPL)
1	F	41	81	117	5.2	49	7
2	M	111	54	97	7.8	25	3
3	F	105	97	124	3.8	13	3
4	M	90	92	89	9,0	44	1
5	F	80	35	82	3,4	13	2
6	F	21	72	109	6,9	14	1
7	M	108	47	138	8,0	17	4
8	M	70	71	86	3.5	10	1
9	F	100	105	124	2.5	21	2
10	M	65	75	61	3.3	16	2
11	M	75	125	118	4.5	95	1
12	M	145	72	105	2.3	14	3
13	M	90	86	85	8.3	6	2
14	M	45	138	132	5.8	29	1
15	M	95	103	102	2.5	64	1
16	F	99	100	97	6.4	17	1
17	M	61	89	110	5.8	14	3

ABREVIATURAS: **F:** femenino; **M:** masculino; **PC:** Proteína C; **PS:** Proteína S; **AT:** Antitrombina; **HCS:** Homocisteína; **ACA:** Anticuerpos anticardiolipina, isotipos IgG e IgM.

Tabla 3. Tabla comparativa de los test de trombofilia en pacientes VIH+ con y sin Trombosis Venosa Profunda. Los resultados están expresados en medianas y sus respectivos cuartiles o en porcentajes según corresponda.

	Grupo control VIH+ sin trombosis n=39	Grupo VIH+ con trombosis n=17	<i>p</i>
Deficiencia de PC (%)*	7.7 (3/39)	27,3 (3/17)	0.528
Deficiencia de PS Libre (%)*	15.4 (6/39)	27.3 (3/17)	0.850
Deficiencia de AT (%)*	0	5.9 (1/17)	0.291
Altos niveles HCS (%)*	2.6 (1/39)	0	1.00
PT20210AG (%)*	0	0	1.00
Factor V Leiden (%)*	2.6 (1/39)	17.6 (3/17)	0.148
LA+ (%)*	2.6 (1/39)	0	1.00
ACA+ (%)*	10.3 (4/39)	23.5 (4/17)	0.378
LA+ACA+ (%)*	12.8	23.5	0.431
Fibrinógeno (mg/dl)**	289 (237-329)	379 (338-499)	0.001

*Prueba de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher según el número de casos

**Test de Mann-Whitney

ABREVIATURAS: **VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana; **PC:** Proteína C; **PS:** Proteína S; **AT:** Antitrombina;

HCS: Homocisteína; **PT20210AG:** mutación G→A del gen de la protrombina en la posición 20210;

AL: anticoagulante lúpico; **ACA:** Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM > 40 GPL/MPL.

Discusión

Aunque se ha visto un aumento en la incidencia de eventos tromboticos en pacientes VIH+, la mayoría de los estudios son retrospectivos, sin un grupo control adecuado y reflejan resultados discordantes respecto de las causas de la TVP y el rol de la trombofilia. En el trabajo que se describe no se pudo demostrar una asociación entre TVP y trombofilia. El estudio que se presenta reveló que la trombofilia fue relativamente frecuente en los pacientes VIH+ con y sin trombosis. En estudios previos se demostró que los pacientes VIH+ presentan numerosas anomalías en los mecanismos de coagulación, tales como deficiencias adquiridas de proteínas anticoagulantes (PS libre y total, PC y AT) y aumentos del cofactor II de heparina, del factor de von Willebrand y del factor tisular entre otros. También se han descrito la presencia transitoria de AL y ACA⁽¹⁵⁻²²⁾. Sin embargo, el rol de estas alteraciones adquiridas en el desarrollo de TVP no ha sido determinado con certeza y parecerían ser mas bien un hallazgo propio de los pacientes VIH+, probablemente asociado con el aumento de citoquinas relacionadas con la infección retroviral y al efecto simultáneo de las mismas en la activación del sistema de coagulación⁽¹¹⁻¹²⁾. Por otro lado, los ACA en el contexto del VIH han sido ampliamente estudiados, pudiendo tener en algunas series una prevalencia muy alta; sin embargo, su presencia parecería ser un reflejo secundario a la desregulación del sistema inmune provocado por la inflamación crónica, mantenida aún con niveles de carga viral indetectable. Es decir, se trataría de un epifenómeno asociado con la infección, sin manifestaciones clínicas de trombosis o de síndrome antifosfolipídico⁽²⁵⁾. El papel clínico del déficit de los inhibidores de la coagulación, específicamente PS y PC en el contexto del VIH, parecería ser un déficit transitorio y secundario a la inmunosupresión, con un rol dudoso en el desarrollo de TVP^(26,27). Aunque los casos aquí descritos fueron estudiados proximos al momento agudo de la TVP, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de dichas proteínas al comparar el grupo de pacientes VIH+ con y sin trombosis. Coincidiendo con la bibliografía, puede observarse que la incidencia de tales déficits son mayores que en población general^(19,20). Cabe mencionar, que estudios publicados demuestran que la TARGA, utilizada para

alcanzar la reconstitución inmunológica a largo plazo, parecería mejorar estas anomalías trombofílicas lo que daría lugar a una disminución del riesgo de trombosis venosa. En efecto, un estudio ha demostrado una disminución en las concentraciones del factor de von Willebrand y del factor VIII luego de iniciado el tratamiento antirretroviral⁽²⁸⁾.

La enfermedad VIH/sida avanzada se postula como un factor de riesgo sustancial para TVP^(29,30), que cuando se presenta en forma conjunta con otros factores de riesgo desencadenantes como la hospitalización y/o el uso de catéteres intravenosos parecerían favorecer su desarrollo. Esto se confirma en nuestra población, de hecho mas del 80% de nuestros pacientes al momento de la TVP se encontraban sin TARGA, hospitalizados y cursando alguna infección oportunista. Más aún, en el grupo de pacientes estudiados, el uso de catéteres intravenosos, el síndrome febril, el bajo recuento de células T CD4+ y el bajo peso corporal (todos ellos relacionados directamente con la enfermedad avanzada por el retrovirus) fueron las únicas variables fuertemente ligadas al desarrollo de TVP. Este hecho, fortalecería la hipótesis que en estos pacientes el incremento del riesgo de TVP estaría más relacionado con la activación del sistema inmune y con un estado de hipercoagulabilidad secundaria a esta (reflejando enfermedad avanzada), más que a una trombofilia en particular. Es más, otras causales de trombosis en población general (como cancer o cirugías) no han mostrado asociación alguna con trombosis en nuestros pacientes VIH+.

Uno de los mayores inconvenientes observados en el trabajo fue que una vez dados de alta los pacientes no regresan a la consulta con su médico infectólogo o con el hematólogo, coincidiendo con la baja adherencia a la TARGA. Por esta razón no se pudo hacer en la mayoría de los casos, un seguimiento adecuado que permitiera confirmar los resultados patológicos o positivos, ni tampoco detectar episodios de recurrencias.

Nuestro trabajo provee evidencia que la trombofilia tendría un rol limitado, si lo tiene, en el desarrollo de TVP y que la enfermedad VIH/sida avanzada asociada probablemente con la falta de adherencia a la TARGA, sería uno de los factores más importantes ligados al desarrollo de TVP en esta población de pacientes.

El desarrollo de herramientas que permitan estrati-

ficar e identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de TVP permitirá implementar la aplicación de medidas preventivas entre ellas la tromboprofilaxis y reservar ciertas prácticas medicas invasivas para aquellas situaciones donde sea indispensable su uso.

Agradecimiento

Los autores quieren agradecer la invaluable colaboración de Analia Lucero en el desarrollo del presente trabajo.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias:

1. May M, Gompels M, Delpech V y col. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ* 2011; 343: d6016.
2. Schneider MF, Gange SJ, Williams CM y col. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984–2004. *AIDS* 2005; 19(17): 2009–18.
3. May M, Sterne JA, Sabin C y col. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007; 21(9):1185–97.
4. Hessol NA, Kalinowski A, Benning L y col. Mortality among participants in the Multicenter AIDS Cohort Study and the Women's Interagency HIV Study. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2):287–94.
5. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med* 2012; 20(3): 101-5.
6. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB y col. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60 Suppl 1:S1-18.
7. Malek J, Rogers R, Kufera J, Hirshon JM. Venous thromboembolic disease in the HIV-infected patient. *Am J Emerg Med* 2011; 29(3):278-82.
8. Auerbach E, Aboulafia DM. Venous and arterial thromboembolic complications associated with HIV infection and highly active antiretroviral therapy. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38(8):830-8.
9. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367:1075–9.
10. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–26.
11. Hooper WC, Phillips DJ, Ribeiro MJ y col. Tumor necrosis factor-alpha down regulates protein S secretion in human microvascular and umbilical vein endothelial cells but not in the HepG-2 hepatoma cell line. *Blood* 1994; 84:483–9.
12. Bergamini A, Faggioli E, Bolacchi F y col. Enhanced production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 due to prolonged response to lipopolysaccharide in human macrophages infected in vitro with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 179:832– 42.
13. Rosendaal FR: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167-73.
14. Morange PE, Alessi MC, Verdier M, Casanova D, Magalon G, Juhan-Vague I. PAI-1 produced ex vivo by human adipose tissue is relevant to PAI-1 blood level. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 1999; 19:1361-5.
15. Lijfering WM, Sprenger HG, Georg RR, van der Meulen PA, van der Meer J. Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection. *Clin Chem* 2008; 54(7):1226-33.
16. Kiser KL, Badowski ME. Risk factors for venous thromboembolism in patients with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2010; 30(12):1292-302.
17. Galvão L, Brites C, Atta ML y col. Antiphospholipid antibodies in HIV-positive patients. *Clin Rheumatol* 200; 26(11):1825-30.
18. Shen YM, Frenkel EP. Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10(3):277-80.
19. Bissuel F, Berruyer M, Causse X, Dechavanne M, Trepoc C. Acquired protein S deficiency: correlation with advanced disease in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5(5):484-9.
20. Erbe M, Rickerts V, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Acquired protein C and protein S deficiency in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9(4):325-31.
21. Gresele P, Falcinelli E, Sebastiano M, Baldelli F. Endothelial and platelet function alterations in HIV-infected patients. *Thromb Res* 2012; 129(3):301-8.

22. de Larrañaga G, Perés S, Puga L, Alonso B, Benetucci J. Association between the acquired free protein S deficiency in HIV-infected patients with the lipid profile levels. *J Thromb Haemost* 2004; 2(7):1195-7.
23. George SL, Swindells S, Knudson R, Stapleton JT. Unexplained thrombosis in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: report of seven cases. *Am J Med* 1999; 107(6):624-30.
24. Lijfering WM, Ten Kate MK, Sprenger HG, van der Meer J. Absolute risk of venous and arterial thrombosis in HIV-infected patients and effects of combination antiretroviral therapy. *J Thromb Haemost* 2006; 4(9):1928-30.
25. de Larrañaga GF, Forastiero RR, Carreras LO, Alonso BS. Different types of antiphospholipid antibodies in AIDS: a comparison with syphilis and the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 1999; 96(1):19-25.
26. Hooper WC, Phillips DJ, Ribeiro MJ y col. Tumor necrosis factor-alpha downregulates protein S secretion in human microvascular and umbilical vein endothelial cells but not in the HepG-2 hepatoma cell line. *Blood* 1994; 84:483-9.
27. Bergamini A, Faggioli E, Bolacchi F y col. Enhanced production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 due to prolonged response to lipopolysaccharide in human macrophages infected in vitro with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 179:832-42.
28. Arildsen H, Sørensen KE, Ingerslev JM, Østergaard LJ, Laursen AL. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2013; 14(1):1-9.
29. Sullivan PS, Dworkin MS, Jones JL, Hooper WC. Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *AIDS* 2000; 14(3):321-4.
30. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Review: thromboses among HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 10:771-8.