

## EL IMPACTO DE LA INFECCION POR HIV EN LA POBLACION HEMOFILICA

MIGUEL DE TEZANOS PINTO

*Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires*

La hemofilia es una enfermedad congénita y hereditaria ligada al cromosoma X. Afecta, por tanto, exclusivamente a los varones y se caracteriza por una síntesis defectuosa de una proteína, indispensable en el mecanismo de la coagulación. Los enfermos presentan un síndrome hemorrágico que, en la mayoría de los casos, es severo y que se presenta en los primeros meses/años de vida. Las principales estructuras afectadas son las articulaciones y los tejidos blandos (músculos, tejido celular). La recurrencia de una hemorragia intrarticular lesiona, primero, a la sinovial y luego, al cartílago produciendo un daño progresivo en la articulación que determina lesiones incapacitantes. Las hemorragias en órganos vitales pueden ser fatales de no mediar tratamiento precoz.

El tratamiento se basa, hasta el presente, en la reposición de la proteína defectuosa (no funcionante). Para ello, se parte del plasma humano normal que contiene el factor faltante y que se denomina factor antihemofílico. En la práctica se elaboran grandes pools de plasma (obtenidos de 2.000-30.000 donaciones) y se aísla casi exclusivamente el factor antihemofílico, luego de un proceso de purificación. El producto final es pues, la suma de cientos de donaciones; su concentración permite la administración de una gran cantidad de factor antihemofílico en un pequeño volumen. Los enfermos son, por tanto, receptores de antígenos múltiples que influyen la expresión del sistema inmune y tienen la posibilidad de recibir elementos virales que pueden, potencialmente, contaminar los concentrados antihemofílicos.

Aunque los primeros casos de SIDA en pacientes hemofílicos fueron publicados en 1982, es probable que la mayoría de las seroconversiones ocurrieron durante los años 1979-85. El advenimiento de los concentrados antihemofílicos inactivados ha prevenido la infección por el virus HIV y no han sido reportados casos de infecciones con posterioridad al año 1987. El problema es impor-

tante y dramático: se ha estimado que el 80% de individuos mayores de 10 años de edad, con hemofilia tipo A severa, en los Estados Unidos, está infectado con el virus HIV. Es también importante recordar que, en algunas partes del mundo subdesarrollado, continúan produciéndose infecciones por la transfusión de sangre o derivados. Por ejemplo, la tasa de infección en pacientes hemofílicos alcanza en la India, tasas variables entre el 12-25%.

En los primeros años de la epidemia, la industria farmacéutica productora de los concentrados antihemofílicos se resistía a aceptar que la infección era la consecuencia de la concentración de un gran número de donantes de sangre, principalmente de los Estados Unidos.

Melbye et al<sup>1</sup> estudiaron, en 1984, la incidencia de seropositividad entre los enfermos de hemofilia de Escocia (tratados casi exclusivamente con concentrados locales) comparándolos con enfermos de Dinamarca que recibían concentrados locales y comerciales elaborados con plasma importado de los Estados Unidos. La seropositividad estuvo directamente relacionada al consumo de concentrados comerciales y no al tratamiento basado en productos de elaboración local, indicando que los hemofílicos europeos fueron expuestos al virus HIV por vía de algunos concentrados obtenidos desde los Estados Unidos (Tabla 1).

En California, donde el tratamiento con concentrados comerciales está a un mayor alcance de la población hemofílica, la tasa de seroconversión era mínima hasta el año 1982. El incremento fue rápido en 1983 y, de esta manera, el 85% de un grupo de enfermos estudiados por Evatt et al<sup>2</sup> en 1984, tenían anticuerpos para el virus HIV (Tabla 2).

Si analizamos el porcentaje de seroconversiones por país y de acuerdo a lo informado por el *Clearinghouse* de la *World Federation of Hemophilia*, Heidelberg, los enfermos que recibieron un tratamiento más intensivo y, por tanto, más efectivo para superar sus complicaciones hemorrágicas fueron los más perjudicados.

En Argentina, la tasa de seroconversión (15,6%) es baja en relación a los países del primer mundo y está revelando que sólo un porcentaje de los enfermos tuvie-

TABLA 1.- Prevalencia de anti-HIV según residencia

	Escocia		Dinamarca	
	n/total	%	n/total	%
No tratamiento	0/11	0		
Local	2/28	7,1	0/2	0
Comercial	1/4	25	1/1	100
Ambos	9/34	26,5	12/19	63,2
Total	12/77	15,6	13/22	59,1

*Ambos países*

Local	22/30	6,7%
Ambos	21/53	39,6%

Melbye et al.<sup>1</sup>

ron acceso a los concentrados comerciales. Se da pues la ironía de que los enfermos mejor tratados fueron los más perjudicados (Tabla 3).

En el Centro de Hemofilia de Buenos Aires los estudios serológicos desde julio '83 hasta diciembre '90, en

los que fueron estudiados 638 pacientes, demostraron una seropositividad del 30% (189/638). Esta diferencia en la tasa de seroconversión fue la resultante de la convocatoria precoz de los enfermos tratados con concentrados comerciales. Pérez Blanco et al<sup>3</sup> estudiaron la distribución de los pacientes positivos en relación a la severidad de la hemofilia demostrando que existe una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de seropositividad según la forma clínica de la enfermedad, lo cual demuestra claramente que a mayor consumo más probabilidad de infección (Tabla 4).

### Morbilidad y mortalidad por infección HIV

El SIDA ha cambiado significativamente la expectativa de vida de los individuos con hemofilia. Chorba et al<sup>4</sup> examinaron cambios recientes en la longevidad y causas de muerte de pacientes con hemofilia A en los Estados Unidos entre 1968 y 1989 cuando se reportaron 2.792 muertes. La tasa de muerte se incrementó desde 0,5 a 1,3 por millón de individuos. La edad media al deceso decreció desde 57 años en 1979-81 a 40 años en 1987-89. Un estudio similar de pacientes en el registro nacional de los centros de hemofilia del Reino Unido mostró que, entre

TABLA 2.- Prevalencia de anticuerpos según año de recolección de plasma

Paciente	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
1	●		●	●	●	●	●
2		○	○		●	●	●
3	○	○	○				●
4	○	○				●	●
5	○	○	○			●	
6	○		○			●	●
7	○	○	○			●	
8		○				●	
9		○	○			●	●
10				○			●
11	○					●	
12	○			○		●	●
13	○		○				●
14	○	○			●	●	
15	○		○			●	●
16	○					●	●
17	○					●	●
18		○			●		●
19		○					
20							
21		○					

Evatt<sup>2</sup>

○ = no reactivo; ● = reactivo

TABLA 3.- Distribución de pacientes HIV+ de acuerdo a tipo y severidad de hemofilia

Severidad	Hemofilia A		Hemofilia B	
	n	%	n	%
Leve	13	8	1	4
Moderada	38	20	5	23
Severa	116	72	16	73

Pérez Bianco et al<sup>3</sup>.

TABLA 4.- Comparación de sobrevida en pacientes con hemofilia HIV+ según edad en el momento de la infección (1983)

Porcentaje de seroconversión			
Alemania	30,6	España	47,6
Argentina	15,6	Estados Unidos	61,6
Australia	17	Gran Bretaña	30,4
Austria	18,8	Irlanda	33,8
Bélgica	7,7	Israel	25,2
Brasil	32,9	Italia	23,3
Canadá	37,9	Japón	35,0
Dinamarca	18	Suiza	16

1.227 individuos infectados entre 1979-86 la tasa de muerte aumentó abruptamente desde 8 por mil en 1985-92 en individuos seronegativos a 81 por mil en 1991-92 en enfermos seropositivos<sup>5</sup>.

**La edad como predictor de la progresión de la infección**

El registro nacional del Reino Unido<sup>6</sup> suministra una oportunidad única para evaluar la influencia de la edad a la infección con el HIV-1 en una numerosa y completa población de pacientes con un amplio rango de edades al momento de la infección, desde la infancia a una edad mayor. El análisis mostró que la edad, al momento de la infección, tiene un sustancial efecto en la sobrevida, con 86% de pacientes que seroconvirtieron antes de la edad de los 15 años, sobreviviendo 10 años después de la infección, comparada con sólo el 12% de pacientes que seroconvirtieron a la edad de 55 años o más.

En la Fundación de la Hemofilia de Argentina se obtuvieron datos similares. Se dividió la población hemofílica en 4 grupos según edad. Grupo I de 0-10 años, Grupo II

de 11-25 años, Grupo III de 26-40 años y Grupo IV de 41-65 años. Se consideró empíricamente que el momento de la infección ocurrió en el año 1983.

En el Grupo I viven, hasta 1997, el 64% de los pacientes y han fallecido el 36%. En el Grupo II, 51% y 49%, respectivamente. En el Grupo III, 37% y 63% y, en el grupo IV, 25% y 75% (Fig. 1).

El efecto de la edad al momento de la infección por HIV se observa claramente en estos estudios poblacionales, más que en otros, por tres razones. Primero, los hemofílicos en nuestro estudio tenían un amplio rango de edades al momento de la infección; la edad fue estimada con un razonable margen de seguridad y la muerte fue utilizada como punto final. Todos los pacientes fueron infectados por transfusión por lo que la sobrevida podría relacionarse con la distinta capacidad del organismo frente a la infección por HIV. Una reducción con la edad en el vigor de la respuesta inmune, especialmente en la actividad de linfocitos T citotóxicos, o una reducción con la edad en la capacidad de regenerar linfocitos CD4 son posibles explicaciones.

Mientras los inmunólogos son desafiados para responder a tan complejas como interesantes hipótesis, los médicos asistenciales contemplamos la magnitud de la tragedia en la Argentina (Tabla 5). De 207 enfermos infectados, 104 han fallecido y 103 viven. Los primeros han dejado 42 hijos huérfanos. La transmisión heterosexual es en nuestro país más trascendente que la experiencia mundial. De 64 parejas estables estudiadas, 18 fueron positivas lo que significa un 28% de seroprevalencia. Es posible que la educación sexual y los niveles culturales son, en nuestro medio, factores limitantes para reducir la seroprevalencia en las mujeres.

Se desprende de estos datos que cualquier medida para prevenir la infección debe apoyarse en un esfuerzo multidisciplinario en donde los organismos del Estado deben trabajar en forma estrecha y armónica con instituciones privadas animadas de iguales propósitos.

TABLA 5

**CUAL ES LA MAGNITUD DE LA TRAGEDIA?**

207 ENFERMOS INFECTADOS

104 FALLECIDOS { 39 CASADOS — 42 HIJOS  
65 SOLTEROS

103 VIVEN { 27 CASADOS — 13 HIJOS  
76 SOLTEROS

18/64 (28%) PAREJAS INFECTADAS

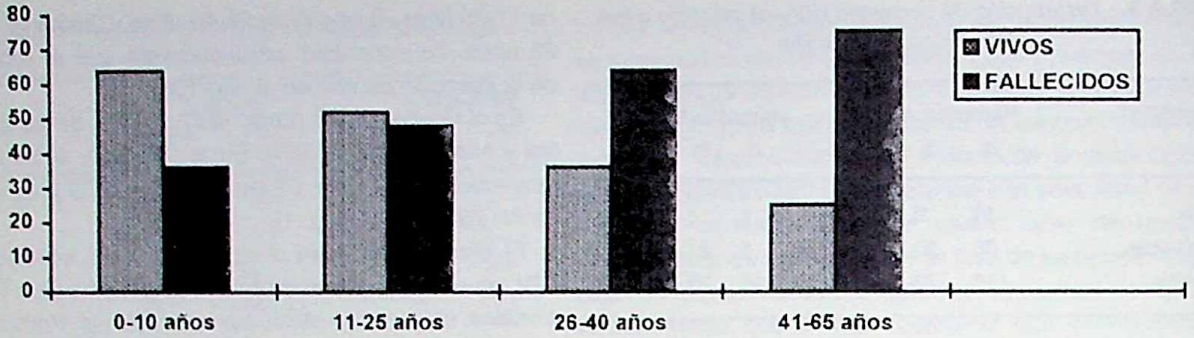


Fig. 1.- Influencia de la edad en la sobrevivencia

### Bibliografía

- Melbye M, Madhok R, Sarin PS, Lowe GDO, Goedert JJ, Froebel KS, et al. HTLV-III seropositivity in European haemophiliacs exposed to factor VIII concentrate imported from the USA. *Lancet* 1984; 2: 1444-6.
- Evatt BL, Gomperts ED, McDougal JS, Ramsey RB. Coincidental appearance of LAV/HTLV-III antibodies in hemophiliacs and the onset of the AIDS epidemic. *N Engl J Med* 1985; 312: 483-6.
- Pérez Bianco R, Anselmo A, Soria A, Ruibal-Ares B, Bouzas MB, Muchnik G, et al. Infección por HIV-1 en pacientes con hemofilia. *Medicina (Buenos Aires)* 1992; 52: 3-9.
- Chorba TL, Holman RC, Strine TW, Clarke MJ, Evatt BL. Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A. *Am J Hematol* 1994; 45: 112-21.
- Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Dolin PJ, Spooner RJD, Rizza CR. Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. *Nature* 1995; 377: 79-82.
- Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. *Lancet* 1996; 1: 1573-9.