

Estado Actual del Estudio y Control Inmunológico de Pacientes Hemofílicos en la Argentina

Dr. Pérez Bianco, R.
Dr. Muchnik, G.
Dr. Bracco, M. M.
Dr. Anselmo, A.
Dr. Piccio, G.
Dr. Tezanos Pinto, M.

INTRODUCCION

Desde 1978 los pacientes hemofílicos en la Argentina, realizan tratamiento sustitutivo con concentrados de FVIII y FIX, por lo que una proporción importante de pacientes que recibieron estos concentrados fueron infectados con el virus HIV.

En relación a esta circunstancia, desde 1983 el Insti-

tuto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, integró a sus planes de estudio un programa de control serológico e inmunológico de pacientes hemofílicos para lo cual se constituyó un grupo de trabajo formado por hematólogos, inmunólogos y virólogos, con el fin de determinar la seroprevalencia en nuestra población de pacientes, y de estudiar la afectación que este virus produce en el sistema inmune.

CUADRO N° 1
Hemofilia: Población (al 30-4-87)

Total pacientes registrados:	1395
Fallecidos:	124
Población asistida:	1271
Hemofilia A: 941	(Severa: 276 Moderada: 277 Leve: 388)
Hemofilia B: 140	(Severa: 49 Moderada: 44 Leve: 47)
Von Willebrand: 135	
Otros: 55	

Sobre un total de 1081 pacientes hemofílicos controlados en el I.I. HEMA y en las filiales de la Fundación de la Hemofilia (abril/87), en los primeros dos años del es-

tudio, centralizamos los exámenes en aquellos pacientes que requirieron mayor consumo de concentrados (pacientes en tratamiento profiláctico y autotratamiento domiciliario y aquéllos que fueron intervenidos quirúrgicamente). Posteriormente, mediante citaciones personales, tratamos de incluir al resto de la población hemofílica general que recibió concentrados antihemofílicos.

Instituto de Investigaciones Hematológicas "Dr. Mariano R. Castex". Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, República Argentina.

La metodología del estudio estuvo centrada prioritariamente en el control serológico mediante la determinación del Anticuerpo Anti-HIV por la técnica de Enzoinmunoensayo (ELISA-ABBOTT), las muestras repetidamente positivas fueron confirmadas por la técnica de Inmunofluorescencia, Western Blot y/o Envacore (ELISA recombinante de confirmación).

CUADRO N° 2

Métodos de estudio

Anticuerpos Anti-HIV:	ELISA (ABBOTT recombinante GP ₄₁ + P ₂₄) Test confirmatorio: - Inmunofluorescencia indirecta - Western Blot - Abbot Envacore confirmatorio
Inmunidad Celular:	- Con anticuerpos monoclonales para Leu ₄ , Leu ₃ y Leu ₂ - Proliferación linfocitaria inducida por P.H.A.
Inmunidad Humoral:	- Linfocitos B por I.F. para F(ab) ₂ total - Inmunoglobulinas plasmáticas por electroforesis - Complejos inmunes circulantes por precipitación por P.E.G.

Los pacientes seroconvertidos son evaluados y controlados inmunológicamente cada seis (6) meses.

La inmunidad celular se examina a través de la medición de la proporción de linfocitos T positivos para Leu_{3a} y Leu_{2a}, relación H/S, linfocitos B y la proliferación linfocitaria inducida por P.H.A.

También se estudian las inmunoglobulinas plasmáticas (Ig) y los complejos inmunes circulantes (C.I.C.), precipitación por P.E.G.

De las evaluaciones de estos estudios, destacamos que en el período Julio,83-Abril,87 y sobre un total de 198 pacientes, la seropositividad fue del 50% (99/198).

CUADRO N° 3

Seropositividad en pacientes con hemofilia (1984-1987)

	HIV Positivo	
	N° Total	%
Julio/83-Abril/87	99/198	50
Setiembre/87	110/268	41

Hasta setiembre/87 el total de pacientes estudiados es de 268 con una seropositividad del 41% (110/268).

La relación de seroprevalencia de acuerdo al tipo de hemofilia y su severidad, están representados en el próximo cuadro.

CUADRO N° 4

Seroprevalencia HIV de acuerdo al tipo de hemofilia y su severidad

Tipo	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Positivo/ Total	%	Positivo/ Total	%
Leve	9/ 18	(50,0)	0/ 3	(0)
Moderada	12/ 29	(41,0)	5/10	(50)
Severa	60/110	(54,0)	8/12	(67)
Severa con Inhibidor	5/ 16	(31,0)		
Total: 198 pacientes	86/173	(49,1)	13/25	(52)

Donde se puede inferir que no existen diferencias entre los grupos estudiados, llamando la atención el porcentaje de pacientes seropositivos en la hemofilia leve, debe considerarse que el número de pacientes es bajo y que se trató de enfermos seleccionados que por situaciones clínicas especiales, recibieron concentrados en lugar de crioprecipitados con terapéutica sustitutiva. No se apreció diferencias en la seropositividad en el análisis de los dos tipos de hemofilia (H. "A" 49% - H. "B" 52%).

En 178 pacientes se evaluó la relación entre seroprevalencia HIV positiva y sus manifestaciones clínicas, comprobando que la actividad Anti-HIV fue hallada más frecuentemente asociada a síntomas de ARC.

ESTADO ACTUAL DEL ESTUDIO Y CONTROL INMUNOLOGICO DE PACIENTES HEMOFILICOS

CUADRO N° 5

Seroprevalencia HIV Positivo en relación con manifestaciones clínicas

N° de pacientes: 178

Condición clínica	HIV Positivo	
	N°/Total	%
Sintomáticos*	89/102	87
Asintomáticos	9/76	12

* ARC

87% de los pacientes sintomáticos (89/102) fueron Anti-HIV positivos.

Los pacientes asintomáticos evaluados presentaron un número de seropositividad significativamente menor, 12% (9/76).

En relación a la posibilidad de transmisión sexual del virus, se evaluaron 101 pacientes comprendidos en una edad sexualmente que pudieran transmitir el virus por estas res que eran parejas sexuales estables, demostrándose una seropositividad en 3 (17,6%).

CUADRO N° 6

Seroprevalencia HIV en parejas sexuales en pacientes con hemofilia

N° de Mujeres: 17

N° de pacientes HIV positivos: 101

N° de parejas sexuales estables testeadas: 17

N° de mujeres HIV positivas: 3 (17,6%)

Considerando la incidencia del S.I.D.A. en la población estudiada, declaramos 6 casos comprobados, de los cuales 5 fallecieron.

CUADRO N° 7

SIDA en pacientes hemofilicos en Argentina (1984-1987)

Pacientes	Tiempo de sobrevida	Infecciones comprobadas
* 1 (M.C.)	14 meses	Neumonitis intersticial. Sepsis Gram Positivo
* 2 (M.P.)	8 meses	Salmonellosis. Shigellosis intestinal. Coriorretinitis. Neumonitis intersticial
* 3 (M.V.)	4 meses	Encefalitis chagásica. Candidiasis faringea. Neumonitis intersticial
* 4 (O.M.)	7 meses	Neumonitis intersticial
* 5 (L.R.)	14 meses	TBC pulmonar. Candidiasis esofágica
6 (O.N.)	23 meses	Shigellosis. Nocardiasis y TBC intestinal

* Pacientes fallecidos

Cuatro pacientes presentan síntomas clínicos de ARC con evolución muy probable hacia S.I.D.A.

CUADRO N° 8

S.I.D.A en pacientes hemofilicos en Argentina (1984-1987)

Pacientes vivos	Tiempos de evolución	Infección comprobada
* 1 (C.J.)	35 meses	Síndrome febril prolongado. C.M.V. en orina
* 2 (D.M.C.)	22 meses	Neumonitis intersticial
* 3 (N.J.)	18 meses	Candidiasis orofaríngea a repetición
* 4 (R.R.)	12 meses	Diarrea crónica. Estreptococo enteropatógeno. Estrongiloidiasis

* ARC en evolución a S.I.D.A.

CONCLUSION

Del estudio realizado en nuestra población de pacientes hemofílicos concluimos que la incidencia de seroprevalencia Anti-HIV es del 41% y que el porcentaje de S.I. D.A. en la población estudiada (288 enfermos) es del 3,7%.

Teniendo en cuenta la cantidad de enfermos de S. I. D.A. declarados en la República Argentina, que es de 119 hasta el mes de setiembre/87, el porcentaje de pacientes hemofílicos en este grupo es del 5%, lo que constituye una cifra que aproximadamente duplica esta relación en otras estadísticas mundiales. Interpretamos que es debido en primer lugar a que nuestra población de hemofílicos ha sido más homogéneamente estudiada que el resto de otras poblaciones de riesgo y, en segundo lugar, a que la penetración del virus en esta última población no ha tenido la misma difusión o rapidez que en otras comunidades del resto del mundo. La transmisión comprobada en parejas sexuales estables de pacientes hemofílicos es del 17,6%, que no difiere de las incidencias referidas por otros estudios.

Es importante aclarar algunos conceptos sobre las causas que diferencian el comportamiento de la enfermedad en pacientes hemofílicos y de otros grupos de riesgo.

Una vez que el hemofílico desarrolló S.I.D.A., su pronóstico es extremadamente pobre, calculándose que la muerte sobrevendrá en un período menor de dos años; este comportamiento diferente podría estar vinculado a un sistema inmune afectado por estímulos alloantigénicos o repetidos, previos a la infección misma.

Podría postularse además, que el menor desarrollo de enfermedad plena en hemofílicos seropositivos, estaría relacionada con la circunstancia que estos pacientes reciben

el virus por vía intravenosa en su forma libre y no intracelular, como sucede en otros grupos de riesgo y, además, que el virus se encontraría inactivado o modificado en su patogenicidad con capacidad de generar anticuerpos y sin poder infectante.

Enfrentados a este problema, que constituye sin duda alguna la problemática más preocupante en el tratamiento de la hemofilia, nuestra propuesta futura consiste desde el punto de vista de los estudios virológicos en:

- a) Completar el estudio serológico de la población hemofílica en la República Argentina.
- b) Se está realizando un estudio de un grupo de pacientes seleccionados (20) Anti-HIV positivos asintomáticos a los cuales se les realizará el cultivo de HIV en sangre, así como la detección del antígeno (p24) y anticuerpos Anti-p24 y gp41, así como serología para HBV, EBV, HsB, CMA y virus Delta; tratando de encontrar relación entre algunas de las variables y la aparición del ARC o S.I.D.A.
- c) Estudio de grupos familiares, esposa e hijos.

Desde el punto de vista inmunológico se continuarán con los planes de estudio de la regulación del sistema inmune, dirigido a tres aspectos:

- a) Respuestas linfocitarias de pacientes hemofílicos frente a estímulos alloantigénicos.
- b) Regulación de la actividad NK en pacientes con hemofilia.
- c) Estudio de anticuerpos antilinfocitarios con especificidad para antígenos HL-A-Dr de histocompatibilidad en pacientes hemofílicos con riesgo de S.I.D.A.