

## EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN HEMOFILICOS DE COSTA RICA, 1980 - 1986

Roberto Cordero, Carlos Montero,

Mary Astúa y Nuria Murillo

### Descriptores:

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Hemofilia

Grupos Vulnerables

HIV

### RESUMEN

*Este trabajo resume el brote de SIDA en los hemofílicos de Costa Rica. Se determinó mediante estudio retrospectivo, que la primera víctima, un paciente con Hemofilia A, murió en 1980. Tan pronto la prueba ELISA estuvo disponible en el país, se tamizó 86 hemofílicos A, 18 hemofílicos B, 75 parientes de estas personas, 11 trabajadores de salud relacionados con estos pacientes, y 32 pacientes con otros problemas de la coagulación. Casi la mitad (42) de los hemofílicos A mostró anticuerpos al HIV, contrastando con 16 (89%) de los hemofílicos B. Después de ensayar a los parientes cuatro veces, ninguno apareció como positivo. Entre los pacientes con otros trastornos de la coagulación, el 6 por ciento aparecieron positivos. Entre los receptores de transfusiones múltiples, dos fueron seropositivos; una de ellas dio a luz dos niños, ninguno de los cuales fue sero-positivo. La epidemia de SIDA ha tenido serias repercusiones. Primero, ha habido ausentismo en la clínica nacional de tratamiento; segundo, ha habido una disminu-*

*ción del 60 por ciento en la demanda de factores de coagulación. Desde octubre de 1985 se viene tamizando toda la sangre empleada en transfusiones, y también se ha demandado que los hemoderivados importados reúnan las especificaciones de ser preparados a partir de sangre HIV negativa y ser precalentados adecuadamente. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1988:9(3):7-13]*

### INTRODUCCION

La hemofilia en Costa Rica se conoce desde principios del siglo XX, según lo refirió el Dr. Antonio Peña - Chavarría (comunicación personal), quien en la década de 1920, se informó entre colegas de antaño sobre "un tipo raro de sífilis" —reconocido desde finales del siglo XIX— que generaba hematomas y sangrados en niños y adolescentes varones. Hasta 1969, los pocos pacientes hemofílicos conocidos se trataban con reposo, mientras que recibían transfusiones de sangre total y de plasma (5). A finales de la década de 1960, se estableció en el país un centro de plasmaféresis, que funcionaba con donantes pagados, cuya función primordial era exportar plasma a los Estados Unidos de Norteamérica (3). Este centro suplió los primeros crioprecipitados para el tratamiento sustitutivo de los hemofí-

---

Servicio de Hematología, Hospital México,  
Centro Internacional de Entrenamiento de la  
Federación Mundial de Hemofilia y  
Escuela de Medicina de la Universidad de  
Costa Rica,  
San José, Costa Rica

licos A en Costa Rica. Al crearse el Hospital México en 1959, se fundó el Centro de Hemofilia, en el Servicio de Hematología de la Sección de Medicina, y en ocasión de que un hemofílico tipo A grave presentara una úlcera gástrica sangrante, se utilizó crioprecipitados del centro de plasmaféresis.

Concomitantemente, se importó de Europa y Estados Unidos de América, los primeros concentrados comerciales de factor VIII.

Entre 1970 y 1980 se inició el proyecto "Prototipo de Manejo Integral del Hemofílico", auspiciado por la Federación Mundial de la Hemofilia y la Caja Costarricense de Seguro, cuyas metas cumplidas fueron conformar un modelo que pudiera reproducirse en países latinoamericanos, para la atención integral de la hemofilia (4, 8), con manejo domiciliar de la enfermedad, la estimulación de la producción de crioprecipitados localmente, y la importación de concentrados de factores de coagulación de los Estados Unidos de América, Francia, Austria y España (6).

Por estudio retrospectivo, se sabe que el primer caso de SIDA en el país falleció en diciembre de 1980. Se trataba de un hemofílico A de 25 años de edad, que recibía terapia de concentrados, en su domicilio, y que presentó un cuadro clínico tormentoso de ocho meses de evolución, con fiebre, diarrea persistente y pérdida acentuada de peso. La autopsia mostró una perforación intestinal y hepatitis aguda, ambas asociadas al citomegalovirus. El caso, diagnosticado retrospectivamente al reexaminar su autopsia en 1983, fue confirmado —también retrospectivamente— en 1985, al demostrarse la presencia de anticuerpos al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en el suero del paciente, conservado desde 1980 bajo congelación. El diagnóstico se hizo mediante ensayos de ELISA repetidos confirmados por el Western blot. El caso de SIDA es quizás el primero confirmado en hemofílicos en Latinoamérica (7).

Otro caso fue identificado en 1983. Al disponerse del ELISA y de la prueba confirmatoria (en 1985), se inició la búsqueda

de anticuerpos en la población hemofílica, confirmándose que era alta, al igual que estaba ocurriendo en el resto del mundo (2).

Hasta diciembre de 1986, los casos de SIDA en hemofílicos constituyeron la mayoría de todos los casos notificados en el país (11).

## MATERIAL Y METODO

Las siguientes fueron las poblaciones estudiadas:

- a) 104 hemofílicos observados en el período 1980 - 1986; (22 fueron sangrados de nuevo en 1980, y 44 fueron sangrados de nuevo en 1983).
- b) 75 parientes de los 104 hemofílicos, estudiados en el período de 1985 a 1987, tan pronto se dispuso de pruebas de laboratorio para diagnosticar los anticuerpos al HIV.
- c) 11 trabajadores de salud: 3 médicos, 2 enfermeras, 4 auxiliares de enfermería y 7 técnicos del laboratorio hematológico.
- ch) 28 pacientes politransfundidos y portadores de coagulopatías congénitas (Von Willebrand, trombopatías, déficit de otros factores de coagulación).

A todas estas personas se les realizó pruebas repetidas de ELISA (Abbott) y Western blot, para detectar anticuerpos al HIV, en el Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico de la Universidad de Louisiana, San José, Costa Rica. Las diferencias entre los grupos de pacientes fueron analizadas mediante la prueba de Chi cuadrado.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1, se presenta el estado serológico en 86 hemofílicos A y en 18 hemofílicos B. El 49 por ciento de los hemofí-

licos A y el 89 por ciento de los hemofílicos B habían desarrollado anticuerpos al HIV, hasta diciembre de 1986. De los pacientes con hemofilia A y con anticuerpos al virus, 13 (15%) habían desarrollado el SIDA a diciembre de 1986. De éstos, 8 fallecieron con infecciones oportunistas, uno de los cuales presentó un carcinoma de células pequeñas de la glándula suprarrenal derecha; 5 pacientes se mantenían vivos después de uno a siete años de tener la prueba de anticuerpos al HIV positiva y con 10 a 42 meses de evolución del síndrome.

El Cuadro 2 ilustra la prevalencia de seropositivos al HIV, en función de la severidad de la hemofilia. Se confirma que la seropositividad corre paralela a la gravedad del trastorno hemofílico, probablemente debido a los mayores requerimientos de la terapia sustitutiva, que obliga a un mayor uso de factores.

El Cuadro 3 muestra la seropositividad según el cuadro clínico de los pacientes. Se ilustra que de 58 hemofílicos con anticuerpos al HIV, a diciembre de 1986, 37 se clasificaban en el grupo 11(1), 8 en el grupo III y 13 en el grupo IV, que tiene el peor pronóstico; de éstos sobrevivían —a agosto de 1987— 5 pacientes.

En el cuadro 4 se presentan los resultados serológicos de 75 familiares de los hemofílicos, 32 pacientes politrasfundidos y 11 personas del equipo del Centro de Hemofilia. Ninguna de esas personas mostró anticuerpos en al menos cuatro ocasiones en que se les determinó la prueba de anticuerpos al HIV. En 30 pacientes con enfermedad de Von Willebrand tratadas con acetato de desmopresina endonasal (DDAVP) y crioprecipitados de fabricación local, dos seroconvirtieron al HIV, una en 1980 y otra en 1983. Una de estas mujeres tiene la prueba positiva desde 1980. Esta paciente tuvo dos embarazos posteriores a la infección (en 1983 y en 1986), los que resultaron en productos negativos por infección con HIV.

Además, entre 22 sueros de sendos pacientes hemofílicos, mantenidos en congelación desde 1980, 16 (73%) tomaron re-

sultados positivos por anticuerpos al HIV confirmados por Western blot. Diez (63%) de los 16 pacientes que inicialmente tenían anticuerpos al HIV, han mostrado signos y síntomas de infección por HIV durante el seguimiento de 7 años. Las características clínicas de estos casos permite agruparlos —según la clasificación de CDC (1)— como grupo III (3 casos) o grupo IV (7 pacientes). De estos 7 pacientes con SIDA —cuya serología estaba positiva (ELISA, Western blot) desde 1980— cuatro habían fallecido y 3 habían cursado cuadros de 10 a 42 meses de evolución, a diciembre de 1986.

Sorprendentemente, 6 pacientes de los 16 seropositivos desde 1980, se mantienen asintomáticos en el grupo II de la clasificación del CDC (1).

Finalmente, en una serie de 44 pacientes hemofílicos cuyos sueros de 1983 se mantenían congelados, 9 (20%) fueron positivos por anticuerpos al HIV, mientras que 35 (80%) fueron negativos. Después de 4 años de seguimiento, cuatro de los nueve pacientes positivos se mantenían sanos en 1987, mientras que cinco ya habían hecho cuadros compatibles con la infección por HIV: uno del grupo III y 4 del grupo IV o SIDA; dos casos sobrevivían a diciembre de 1986 y dos fallecieron de infecciones oportunistas.

Hasta diciembre de 1986 habían fallecido 8 pacientes, cuya causa principal de muerte, en orden cronológico de presentación de los casos, fue la siguiente: neumonía y hepatitis asociada a citomegalovirus (CMV); candidiasis sistémica; toxoplasmosis cerebro-pulmonar; carcinoma de la suprarrenal, hepatitis por CMV; candidiasis sistémica; criptococosis sistémica; histoplasmosis sistémica.

Los 13 casos de SIDA descritos anteriormente representan una incidencia acumulada de 12 por ciento en la población de 110 hemofílicos con registro de seguimiento, una de las más altas del mundo. Además, la esposa de uno de los hemofílicos falleció en junio de 1985, después de un cuadro febril con diarrea y tos persistentes

y macropoliadenopatías de 6 meses de evolución. La autopsia reveló hallazgos compatibles con neumocistis pulmonar y hepatitis crónica. Ambos cónyuges presentaron el SIDA concomitantemente; el marido falleció a los 18 meses de evolución, de un cuadro típico de SIDA con histoplasmosis diseminada.

## DISCUSION

Hasta diciembre de 1986, los hemofílicos, constituían uno de los grupos más afectados por el HIV en Costa Rica. Para esa fecha se habían descrito 28 casos de SIDA, de los cuales 15 tuvieron un origen sexual y 13 fueron causados por factores de coagulación contaminados con el HIV. Actualmente cerca del 60 por ciento de los hemofílicos A presentan anticuerpos al HIV, la más alta seropositividad entre todos los grupos de alto riesgo en el país; esa prevalencia se encuentra en una posición intermedia entre lo observado en los hemofílicos A en la mayoría de los países (2, 9, 10, 12). La prevalencia en hemofílicos B, de alrededor de 90 por ciento, sin embargo, es sumamente alta, si se la compara con tasas de 14 a 52 por ciento descritas en hemofilia B en Norteamérica (2). Al inicio de la pandemia del SIDA, se creyó que los portadoras de hemofilia B no se contaminaban con el HIV, debido a que los concentrados del complejo protrombínico (factor IX) se preparaban empleando una forma de calentamiento (pasteurización) que inactivaba el virus (E. Ródenas, Madrid, comunicación personal). Tal afirmación no paraca justificarse a la luz de los resultados aquí expuestos, sobre todo por no comprobarse la existencia de otros factores de riesgo entre ellos, como promiscuidad, drogadicción intravenosa y homosexualismo.

La epidemia del SIDA en hemofílicos ha sido una experiencia desafortunada, consecuencia de poseer una buena red hospitalaria y excelente seguridad social que llevó al registro y medicación (con factor VIII contaminado con HIV) de la mayoría de los hemofílicos del país. La alta inciden-

cia de seropositivos y de casos entre los hemofílicos de Costa Rica ha generado un notable ausentismo de este grupo en el Centro de Tratamiento, y una disminución del 60 por ciento en la demanda de hemoderivados.

Aunque los responsables del Centro de Tratamiento recomiendan el empleo de crioprecipitados producidos localmente, a partir de donadores garantizados sin riesgo de infección y libres de infección de acuerdo a pruebas aceptadas, los pacientes y sus familiares tienen temor al tratamiento sustitutivo. Esa situación ha creado un aumento en las lesiones características de la enfermedad no tratada, que repercute en su aparato locomotor. La desinformación propia y la mala información de los medios de comunicación nacionales e internacionales ha estigmatizado a los hemofílicos, al identificarse en cierta manera con los hemosexuales y bisexuales. Tal situación ha tenido repercusiones psicológicas, sociales y económicas en ese grupo y en sus familias.

A partir de octubre de 1985, se realiza la prueba de ELISA para anticuerpos al HIV virtualmente en toda la sangre donada voluntariamente (que es casi el universo en Costa Rica), de la cual se obtienen los crioprecipitados. También a partir de octubre de 1985, sólo se utiliza factor VIII precalentado, y a partir de mayo de 1986, sólo factor IX precalentado. Ambos productos deben reunir los requisitos establecidos por la "Food and Drug Administration" de los Estados Unidos de América, y deben ser respaldados por el permiso pertinente del Ministerio de Salud de Costa Rica. La Comisión Nacional del SIDA propició el decreto-ley. No. 17726-S (20 de octubre de 1987) que obliga a importar sólo hemoderivados preparados a partir de sangre HIV-negativa, con bastante garantía de su inocuidad.

## ABSTRACT

*This work summarizes an outbreak of AIDS in hemophiliacs of Costa Rica. By retrospective study, the first victim of AIDS*

in Costa Rica was a patient with hemophilia who died in 1980. As soon as the ELISA and Western blot became available in the country, sera were tested from 86 patients with hemophilia type A, 18 patients with hemophilia type B, 75 relatives of these patients, 11 health workers caring for the patients, and 32 patients with coagulation problems not related to AIDS. Nearly one half (42%) of the patients with hemophilia type A had HIV antibodies, contrasting with 16 (89%) of those with hemophilia type B. After four repeated tests of the relatives, none was found to be positive. Among patients with other coagulation problems, 6 per cent were positive. Of the recipients of multiple transfusions, two were seropositive; one of these delivered two children, neither of whom was seropositive. The AIDS outbreak in hemophiliacs has had serious repercussions. There has been absenteeism at the national clinic for the treatment of hemophilia; also there was a 60 percent decrease in the demand for coagulation factors. Since October, 1985, all blood donors have been tested for HIV antibodies; all imported coagulation factors have been required to be produced from HIV-negative blood, and preheated.

## ADDENDUM

Según datos recibidos por la Comisión Nacional del SIDA, se notificó, en hemofílicos, 5 nuevos casos de SIDA en 1987, y 4 nuevos casos en el período enero a setiembre de 1988. Así puede decirse que la progresión de seropositivos a SIDA sigue siendo intensa en la población de hemofílicos. Por otro lado, hay evidencia de que más de una docena de hemofílicos inicialmente seronegativos se tornaron seropositivos en el período 1986-1987.

## BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control. Classification System for Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Children Under 13

Years of Age. *MMWR* 1987; 36:225-231, 235.

2. Centers for Disease Control. HIV infection and pregnancies in sexual partners of HIV-seropositive hemophilic men-United States. *MMWR* 1987; 36: 593-595.
3. Cordero R. Plasmaféresis en Costa Rica. *Rev. Med. Costa Rica* 1972; 434: 609-613.
4. Cordero R. Organización y funcionamiento de un Centro de Atención de hemofílicos. Caja Costarricense de Seguro Social, 1976.
5. Cordero R. Hemofilia en Costa Rica. *Rev. Cub. Pediat.* 1977; 49: 609-613.
6. Cordero R. Tratamiento profiláctico y domiciliario de la hemofilia. *Acta Med. Costarric.* 1978; 179-186.
7. Cordero R. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: una nueva entidad clínica. *Acta Med. Costarric.* 1984; 13: 155-162.
8. Cordero R.; Inwood MJ. y Bblaños R. Manejo de la hemofilia en los países en desarrollo. Universidad de Costa Rica, 1982.
9. Goedert JJ.; Sarngaharan MG. y Eyster ME.; et al. Antibodies reactive with human T cell leukemia viruses in the serum of hemophiliacs receiving factor VIII concentrate. *Blood* 1985; 65: 492-495.
10. Jason J.; McDougal JS; Holman RC; et al. Human T lymphotropic retrovirus type III/lymphadenopathy-associated virus antibody: association with hemophiliacs' immune status and blood component usage. *JAMA* 1985; 253: 3409-3415.
11. Murillo N.; Cordero R. SIDA en receptores de sangre y hemoderivados en Costa Rica. *XII Congr. Grupo Coop. Latinoamer. Tromb Hemos*, Cumaná, Venezuela, Set. 1987, en prensa.
12. Ragni MV; Tegtmeir GE.; Levy JA.; et al. AIDS retrovirus antibodies in hemophiliacs treated with factor VIII or factor IX concentrates, cryoprecipitate, or fresh frozen plasmae: prevalence, seroconversion rate, and clinical correlations. *Blood* 1986; 67: 592-595.

**CUADRO 1**

**ANTICUERPOS AL HIV (ELISA Y WESTERN BLOT)  
EN 104 HEMOFILICOS, COSTA RICA, 1980-1986**

Tipo de hemofilia	Número de pacientes	Con anticuerpos al HIV	Chi cuadrado	P
A	86	42 (49)*		
B	18	16 (89)	9,14**	<0,005
TOTAL	104	58 (56)		

\* Número de pacientes (%).

\*\* A versus B.

**CUADRO 2**

**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS AL HIV (ELISA Y WESTERN BLOT)  
SEGUN SEVERIDAD DE LA HEMOFILIA, COSTA RICA, 1980-1986**

Tipo de hemofilia	Severidad	Número de pacientes	Con anticuerpos al HIV	Chi cuadrado	P
A	leve	19	4 (21)*	7,53**	<0,01
	grave	67	38 (57)		
B	leve	1	0		
	grave	17	16 (94)		
Total	leve	20	4 (20)	12,84**	<0,001
	grave	84	54 (67)		

\* Número de pacientes (%).

\*\* Leve versus grave.

**CUADRO 3**

**ESTADO CLINICO DE 58 HEMOFILICOS CON ANTICUERPOS AL HIV (ELISA Y WESTERN BLOT), COSTA RICA, 1980-1986**

Tipo de hemofilia	Número de pacientes	Estado clínico (CDC)			Chi cuadrado	P
		II	III	IV(SIDA)		
A	86	23 (58)*	6 (7)	13 (15)		
B	18	14 (78)	2 (11)	0	6,93**	<0,05
Total	104	37 (36)	8 (8)	13 (12)		

\* Número de pacientes (%).

\*\* A versus B.

**CUADRO 4**

**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS AL HIV\* EN HEMOFILICOS Y SUS CONTACTOS SOCIALES, COSTA RICA, 1980-1986**

Grupo poblacional	Número de personas	Año del estudio	Personas con anticuerpos
Esposas	5	1986	0
Hijos	9	1986	0
Hermanos (as)	18	1986	0
Padres	31	1986	0
Otros parientes	12	1986	0
Personal de salud	11	1986	0
Hemofílicos	104	1985-1986	58 (56)***
Otros**	32	1986	2 (6)

\* Confirmados por Western blot.

\*\* Otros trastornos de la coagulación.

\*\*\* Personas positivas (%).