

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**FRECUENCIA DE ANTICUERPOS A VIRUS
LINFOTROPICO DE CELULAS T HUMANAS
(HTLV-III/LAV) EN UNA POBLACION DE
HEMOFILICOS GUATEMALTECOS.**

Estudio prospectivo realizado en 20 pacientes hemofílicos
del Hospital General San Juan de Dios, Julio-Octubre de 1985.

RONY LEONEL CALDERON ALVARADO

GUATEMALA. NOVIEMBRE DE 1985

CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCION	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS	7
REVISION BIBLIOGRAFICA	9
MATERIALES Y METODOS	23
RESULTADOS	27
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	33
CONCLUSIONES	39
RECOMENDACIONES	41
RESUMEN	43
ANEXO	
REFERENCIAS	

INTRODUCCION

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una nueva enfermedad, cuya causa está estrechamente relacionada a un virus linfocitotrópico, denominado LAV (virus asociado a linfadenopatía) por el Instituto Pasteur en Francia y HTLV-III (virus linfotrópico de células T humanas) por el Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos. (14) Se ha establecido -- que los pacientes hemofílicos están comprendidos dentro de los grupos de alto riesgo para -- adquirir el síndrome, puesto que el agente causal, el HTLV-III/LAV se ha encontrado en productos derivados de la sangre incluyendo muchos de los preparados comerciales de concentrado de factor VIII que estos pacientes deben usar para su tratamiento, teniendo riesgo también de adquirir el síndrome, aunque con menores probabilidades, los tratados únicamente -- con crioprecipitados. Ha sido demostrado en varios estudios realizados en Estados Unidos y Europa, que el 56% al 72% de los hemofílicos -- han estado en algún momento en contacto con el virus y poseen anticuerpos contra él. Por consiguiente se consideró necesario efectuar un estudio en nuestro país, en el que se determinara qué porcentaje de una población de hemofílicos guatemaltecos poseían anticuerpos a el HTLV-III/LAV por haber estado en contacto con él. Para esto, se investigaron el total de pacientes hemofílicos que son tratados en la Unidad de Hematología del Hospital General San -- Juan de Dios (20 pacientes). Para establecer la presencia de los anticuerpos, se estudiaron

el 5% de los hemofílicos estudiados presentaba anticuerpos a el HTLV-III/LAV. Además, usando el mismo método de laboratorio, se determinaron los niveles séricos de Beta-2 microglobulina, proteína que se encuentra elevada antes y durante el desarrollo de el síndrome, encontrándose elevada en el 25% de los pacientes estudiados.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ha sido reportado característicamente en los siguientes grupos: hombres homo y bisexuales, drogadictos, haitianos, hemofílicos, infantes nacidos de madres con el síndrome, y personas que han recibido transfusiones de sangre o productos sanguíneos de individuos con el síndrome. (9, 12, 14). Todos ellos tienen como denominador común, evidencia de daño en la inmunidad mediada por células, incluyendo disminución de la respuesta de los linfocitos a mitógenos, anergia cutánea, linfopenia y una inversión de la proporción de linfocitos T ayudadores (OKT4) a linfocitos T supresores (OKT8), siendo característica también una hiperactividad de los linfocitos B. Las manifestaciones clínicas del síndrome, son aquellas de infecciones oportunistas severas que amenazan la vida, además de la aparición de neoplasias poco frecuentes, particularmente sarcoma de Kaposi. La mortalidad de esta enfermedad puede bien aproximarse al 100%, haciendo de esta una de las enfermedades más interesantes en la historia de la medicina.

El tercer miembro de una familia de virus linfotrópicos de células T humanas, el HTLV-III, el cual parece ser muy similar, sino idéntico al virus asociado a linfadenopatía (LAV), ha sido propuesto como agente etiológico del síndrome, pues se ha aislado de pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. (15, 35, 40, 44).

Inicialmente, en junio y julio de 1981, fueron reportados 5 casos de neumonía a Pneumocystis carinii en hombres homosexuales de Los Angeles que -- previamente habían estado sanos. Estos fueron -- así los primeros casos de lo que sería un nuevo -- síndrome. Así como estos, también desde 1981 se reportó el primer caso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en un hemofílico, y desde entonces hasta la fecha se han reportado 111 casos de SIDA en hemofílicos. (5)

El test inmunoenzimático ELISA ha sido usado -- en muchos programas de investigación para detectar anticuerpos a HTLV-III en pacientes con SIDA -- y con condiciones relacionadas al SIDA. En estudios diferentes, los anticuerpos a el HTLV-III se han encontrado en el rango del 68% al 100% en pacientes con el síndrome, y en 84%-100% de pacientes con condiciones relacionadas, tales como linfadenopatía generalizada inexplicada. Investigaciones serológicas han demostrado una seropositividad variable en grupos con riesgo incrementado para el síndrome, así: 22%-65% de hombres homosexuales, 87% de drogadictos, 56%-72% de personas -- con hemofilia A, y 35% de mujeres que fueron parejas sexuales de individuos con SIDA. (7, 43).

Por lo anteriormente expuesto, se puede observar que los individuos con hemofilia tienen un -- riesgo muy alto para desarrollar el síndrome, -- -- pues hasta un 72% de ellos presentan anticuerpos -- contra el HTLV-III, aún sin presentar ningún síntoma de la enfermedad. Se ha establecido que la transmisión del virus a estos pacientes ha sido -- principalmente por medio de la administración intravenosa de concentrados de factor antihemofili-

co y de otros productos sanguíneos que reciben -- constantemente.

Por lo tanto, se consideró necesario efectuar un estudio en el que se determinara qué -- porcentaje de una población de hemofílicos guatemaltecos presentaba anticuerpos a el HTLV-III /LAV por haber tenido contacto con dicho virus. Pues como es sabido los pacientes que resultan seropositivos, pueden desarrollar en un futuro -- el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, -- -- puesto que el período de incubación de la enfermedad es largo, en promedio de dos años. (9) -- Pudiendo de esta manera adelantarnos en el reconocimiento temprano de una enfermedad que tiene consecuencias nefastas en quienes la padecen, -- estableciendo además con anticipación las medidas necesarias para evitar su propagación.

OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de anticuerpos para el virus linfotrópico de células T humanas - (agente causal del SIDA) en una población de hemofílicos guatemaltecos.
2. Contribuir con este estudio a los objetivos que ha propuesto la Organización Mundial de la Salud sobre el reconocimiento temprano -- del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en grupos de alto riesgo.
3. Iniciar de esta manera un proceso que lleve a la vigilancia epidemiológica de una nueva enfermedad transmisible en nuestro país.

REVISION BIBLIOGRAFICA

EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN -
PACIENTES CON HEMOFILIA.

Hasta hace poco la infección más seria a la cual los hemofílicos que se les daba concentrados de factores de coagulación estaban en riesgo de adquirir, era la hepatitis B, pero ahora se ha enfocado la atención hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), habiendo sido reportados al Centers for Disease Control -- (CDC) en Atlanta, Georgia, U.S.A., hasta julio de 1985, 82 casos de SIDA en hemofílicos de los U.S.A., 27 casos en hemofílicos europeos, y 2 - en hemofílicos de Australia. (2, 6, 11, 12, 27, 34, 44).

Un grupo de virus humanos conocidos como virus asociado a linfadenopatía/virus linfotrópico de células T humanas, ha sido asociado etiológicamente con el SIDA. Este virus pertenece a una familia de retrovirus humanos que pueden causar procesos linfoproliferativos. De esta familia, el HTLV-I puede causar leucemia y linfoma de células T; el HTLV-II se ha asociado a una variante de leucemia de células peludas de células T; y el último de este grupo, el HTLV - III que ha sido aislado de células cultivadas - de pacientes homosexuales con el SIDA (15, 40), y de pacientes hemofílicos con este mismo síndrome (35, 44). De las características principales de este virus se conoce su capacidad de causar inmunosupresión y depleción de células T, debido a su tropismo de invadir los linfocitos T ayudadores y poseer una transcriptasa in-

versa dependiente de Mg^{2+} , de allí su nombre de retrovirus. (40) El virus ha sido aislado en sangre periférica, médula ósea, nódulos linfáticos, biopsia cerebral, plasma, saliva y semen. (14)

El CDC (Centers for Disease Control) ha establecido los siguientes criterios para definir el síndrome y patologías relacionadas:

- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: Presencia de una enfermedad con diagnóstico definitivo, indicativa al menos moderadamente de inmunodeficiencia celular subyacente (sarcoma de Kaposi en un paciente menor de 60 años de edad, neumonía a pneumocystis carinii, u otras infecciones oportunistas). Ausencia de causas conocidas de inmunodeficiencia subyacente y de cualquier otra reducción de la resistencia a enfermedades (terapia inmunosupresora, malignidad linfoproliferativa).
- Complejo relacionado al SIDA: Una constelación de signos y síntomas manifestados por personas pertenecientes a los grupos con una incidencia incrementada al síndrome. Estos signos y síntomas pueden incluir linfadenopatía generalizada, pérdida de peso inexplicada, fiebre, diarrea crónica, letargia, debilidad, linfopenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia idiopática, anomalías inmunológicas características del síndrome, y moniliiasis oral. Tales personas no manifiestan las típicas infecciones oportunistas o sarcoma de Kaposi que las colocarían en el grupo descrito anteriormente.
- Síndrome de linfadenopatía crónica: La presen-

cia de linfadenopatía de al menos 3 meses de duración, que involucre dos o más sitios extralinguales y confirmados al examen físico en ausencia de cualquier otra enfermedad o droga que se conozca cause linfadenopatía; y la presencia de hiperplasia reactiva en un nódulo linfático, si es hecha una biopsia. (14)

Pero además de las anteriores definiciones, el CDC ha determinado que en ausencia de las enfermedades oportunistas mencionadas anteriormente, cualquiera de las siguientes enfermedades será considerada indicativa de SIDA si el paciente tiene un test serológico o virológico positivo para el HTLV-III/LAV:

1. Histoplasmosis diseminada (no confinada a pulmones o nódulos linfáticos) diagnosticada por cultivo, histológicamente o por detección de antígenos;
2. Isosporiasis, causante de diarrea crónica (por más de un mes) diagnosticada por histología o microscopía de heces;
3. Candidiasis bronquial o pulmonar, diagnosticada por microscopía o por la presencia de las características gruesas placas blancas sobre la mucosa bronquial;
4. Linfoma no-Hodgkin de un tipo patológico severo (difuso, no diferenciado) y de células B o de fenotipo inmunológico desconocido, diagnosticado por biopsia;
5. Sarcoma de Kaposi histológicamente confirmado en pacientes menores de 60 años de edad.

6. En ausencia de enfermedades oportunistas, cualquier niño menor de 13 años de edad con neumonitis intersticial linfoidea crónica.
7. Pacientes que tengan una malignidad linfocitaria diagnosticada más de tres meses después de el diagnóstico de una enfermedad oportunística usada como marcador de el SIDA.

Para incrementar la especificidad de la definición de un caso, se excluirán como casos de SIDA los pacientes que tengan resultados negativos para tests de anticuerpos a el HTLV-III/LAV, que no tengan un número bajo de linfocitos T ayudadores. En ausencia de resultados de cualquier test, los pacientes que satisfagan los otros criterios en la definición del síndrome continuarán siendo incluidos. (7)

La severa inmunodeficiencia de los pacientes con el SIDA resulta de una infrecuente baja proporción de linfocitos T ayudadores en relación a los linfocitos T supresores, resultando en la ausencia de muchas de las funciones ayudadoras de éstos. (40) De esto que las manifestaciones clínicas del síndrome son aquellas de infecciones oportunistas severas y neoplasias no usuales como el sarcoma de Kaposi. (14)

La ocurrencia del síndrome en pacientes con hemofilia ha sido consistente con este modelo. Los pacientes hemofílicos que han desarrollado el síndrome, han manifestado especialmente como infección oportunística neumonía a *Pneumocystis carinii*. El intervalo entre el inicio de los síntomas, que incluyeron dos o más de los siguientes :

pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, fatiga, diarrea, disnea, linfadenopatía generalizada y rashes; y la fecha del diagnóstico fue de 1 a 12 meses. Muchos de los pacientes tuvieron más de una infección, dentro de las cuales se incluyen infección por *Mycobacterium avium* intracellulare, histoplasmosis, citomegalovirus diseminada, toxoplasmosis cerebral, y candidiasis oral y esofágica. En uno de los casos ocurrió infección a *Mycobacterium tuberculosis* previo a la neumonía a *Pneumocystis carinii*. -- (12, 43). Por otro lado, contrario a otros grupos de alto riesgo para el desarrollo de este síndrome, no se ha reportado ningún caso de sarcoma de Kaposi aún en hemofílicos con el SIDA. (8)

El hallazgo de laboratorio más consistente, también en estos pacientes, ha sido una marcada supresión de la relación linfocitos T ayudadores a supresores (OKT4/OKT8), en casi todos menor de 0.5 (normal de 1.5 a 2.5), además los linfocitos T supresores son significativamente más abundantes (normal de 0.29 a 0.86). Todos ellos desarrollaron linfopenia que fue progresiva desde el inicio de la enfermedad. En los test cutáneos han mostrado un alto grado de anergia a antígenos comunes. Han tenido también niveles elevados de inmunoglobulinas, especialmente de IgG e IgM. (11, 12, 16, 39).

Después del diagnóstico de las infecciones oportunistas, la sobrevivencia ha sido de pocos días a 11 meses, la mayoría de los cuales no sobrevivieron más de 2 meses. (12)

En todos los casos se efectuaron investigaciones acerca de la actividad sexual de los pacientes, uso de drogas, etnicidad y viajes o residencia, las cuales no evidenciaron datos de que la enfermedad podría haber sido adquirida por contacto con homosexuales. Por otro lado todos estos pacientes habían sido expuestos, ya sea a concentrados liofilizados de factor VIII o IX, o crío-precipitados, plasma o sangre durante períodos de hemorragia. (12)

Artículos científicos recientes proveen información suficiente de la asociación entre la transmisión de el virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y receptores de transfusiones de sangre o productos sanguíneos. El período de latencia entre la exposición por ese medio y la aparición de el síndrome, ha sido de 5 meses a 5 años, con un promedio de 2 años. (4, 7, 9, 19, 41).

TRASTORNOS INMUNOLOGICOS EN EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

I. Anomalías que caracterizan el síndrome

1. Linfopenia
2. Deficiencia selectiva de células T basada en una reducción cuantitativa de la población celular designada como OKT4 o anticuerpos monoclonales Leu-3
3. Disminución o ausencia de hipersensibilidad cutánea retardada
4. Elevación de inmunoglobulinas séricas, predominantemente IgG y IgA en adultos, además de IgM en niños

5. Incremento espontáneo en la secreción individual de inmunoglobulinas por los linfocitos B.

II. Anomalías observadas consistentemente

1. Disminución in vitro de la respuesta proliferativa de los linfocitos a:
 - a) mitógenos
 - b) antígenos
 - c) aloantígenos; autoantígenos
2. Disminución de respuestas citotóxicas
3. Disminución de la capacidad de producir anticuerpos de novo a un nuevo antígeno.
4. Función monocítica alterada
5. Niveles séricos elevados de complejos-inmunes.

III. Otras anomalías reportadas

1. Niveles incrementados de alfa-interferón ácido lábil
2. Anticuerpos antilinfocitos
3. Factores supresores
4. Niveles incrementados de Beta-2 microglobulina y alfa-1 timosina
5. Niveles séricos de timulina disminuidos

Resultados de estudios recientes (23, 28) han confirmado que el HTLV-III está presente en algunos preparados comerciales de concentrado de FACTOR VIII y así como en algunas unidades de crioprecipitados también, por lo que el uso

de estos últimos también se ha implicado en la -- transmisión del virus pero con mucha menor probabilidad que el anterior. El desarrollo de SIDA -- en tres pacientes con enfermedad de Von Wille -- brand, uno de quienes no tenía documentada otra -- exposición a productos sanguíneos más que a crioprecipitados y ningún otro riesgo para SIDA, es -- una fuerte evidencia para considerar que el uso -- crónico de crioprecipitados es un definitivo factor de riesgo para SIDA. Esto es especialmente -- cierto para aquellos que son expuestos a multi -- ples donadores (mas de 80 por año). (6).

Levy y colaboradores han logrado aislar el HTLV-III de concentrados de factor VIII, logrando establecer que el virus es resistente al secamiento en frío y puede ser mantenido en un liofilizado -- al menos durante un año sin que disminuyan sus títulos. En su estudio comprobaron que el calentamiento prolongado a 68°C inactiva los retrovirus, y la adopción de este procedimiento resulta, en -- la manufactura del concentrado de factor VIII, en preparados libre de este virus infeccioso. (25). -- Es por esto que la Organización Mundial de la Salud ha recomendado reducir el riesgo de transmisión del HTLV-III/LAV por medio de los concentrados de factor VIII o IX mediante el tratamiento -- por calor, recomendando el uso de los productos -- así tratados. (5).

ANTICUERPOS A HTLV-III

Las anomalías de la relación células T ayudado -- ras a supresoras son un marcador sensible para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. No obs-

tante previamente se han reportado anomalías si -- milares, aunque menos marcadas, en la inmunidad mediada por células en hemofílicos asintomáticos tratados con concentrados de factores de -- coagulación, posiblemente debido a la exposi -- ción repetida a tales concentrados, así también se ha observado en otras patologías en las que se deben recibir crioprecipitados, plasma fresco o células rojas empacadas. (17, 21).

Además de lo anterior, las anormalidades de la -- proporción entre células T no son altamente específicas de este síndrome, porque ellas ocurren en varias enfermedades no relacionadas, -- por ejemplo: infecciones crónicas o agudas a -- virus de la hepatitis B, cirrosis biliar primaria, y enfermedad hepática inducida por alcohol. (24)

Estudios recientes han demostrado una frecuencia incrementada de anticuerpos a antígenos de membrana de el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-AM) y niveles elevados de timosina alfa₁ y beta₂ -microglobulina en pacientes -- con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. (3, 24) La prevalencia de anticuerpos es alta -- también en aquellos grupos de alto riesgo para el desarrollo del síndrome, en quienes esta evidencia serológica de infección ha sido demostrada que antecede al desarrollo del SIDA. Esta -- prevalencia de anticuerpos al HTLV-III se ha encontrado en el rango de 68 a 100% en pacientes -- con SIDA, y en 84 a 100% en pacientes con condiciones relacionadas, tales como linfadenopatía generalizada inexplicada. Mediciones serológicas han mostrado rangos variables de seropositi

vidad entre grupos de riesgo incrementado: 22 a 65% de hombres homosexuales, 87% de abusadores de drogas intravenosas, 35% de mujeres que fueron parejas sexuales de hombres con SIDA, y 56 a 72% de personas con hemofilia A. (7, 10, 18, 26, 31, 32, 37, 39, 43).

Los resultados de estos estudios indican fuertemente que los anticuerpos a el HTLV-III son diagnósticos o indican un riesgo significativo de la enfermedad, pues es de esperarse que individuos seropositivos no necesariamente tengan aún la enfermedad clínica, si el período de incubación para el SIDA es largo, como ha sido demostrado tan claramente en los casos de SIDA asociados a transfusiones.

Se ha desarrollado recientemente la aplicación de el método de anticuerpos marcados con enzimas (ELISA) para la determinación de anticuerpos a el HTLV-III, método que se ha comprobado puede detectar anticuerpos contra el virus con una especificidad del 98.6% y una sensibilidad del 97.6%. (45). Por lo que ha sido recomendado como un test altamente útil para la investigación de donadores de sangre y poblaciones en alto riesgo de contraer el SIDA. La especificidad y sensibilidad de este sistema lo hace excelente para la investigación de pacientes con la enfermedad clínica, pues los falsos positivos y los falsos negativos son virtualmente cero. (42).

BETA₂ - MICROGLOBULINA

Otro útil test para el estudio de personas en

alto riesgo de contraer el SIDA, es la determinación de la beta₂-microglobulina. La concentración en suero de esta proteína se encuentra elevada en algunos desórdenes linfoproliferativos, mononucleosis infecciosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, hepatitis viral aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, sarcoidosis, y durante el rechazo de transplantes renales. Por lo que la concentración elevada de beta₂-microglobulina parece estar asociada con varios estados inmunoreactivos y condiciones en las cuales está incrementada la masa linfoidea. Niveles elevados de esta proteína también han sido encontrados en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, en homosexuales masculinos asintomáticos y en hemofílicos asintomáticos. (24). Por lo que se ha considerado este test como una prueba o marcador que podría acertadamente predecir el desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El interferón es ahora sabido que tiene variados y extensos efectos inmunomodulatorios. Uno importante entre ellos es el incremento rápido y marcado de los antígenos de histocompatibilidad de superficie y de su sub-unidad la beta₂-microglobulina. Esta última, ha sido demostrado que se incrementa en la superficie celular y en el sobrenadante de suero, después de que ambos han sido tratados in vivo e in vitro con alfa-interferón. Es por lo tanto concebible que los niveles incrementados de beta₂-microglobulina sérica puedan de hecho ser media-

dos por este peculiar alfa-interferón ácido-labil, que ha sido detectado elevado en alta proporción de pacientes con SIDA, también como en homosexuales asintomáticos; además el hallazgo de que la aparición de interferón precedió el inicio de la enfermedad clínica en 3 a 10 meses en 2 de 3 pacientes hemofílicos con SIDA, va de acuerdo con esta posibilidad. (24, 32)

La sensibilidad de la determinación de beta₂ microglobulina para la detección de SIDA, ha sido demostrada en varios estudios que es del 100% (3, 46), y su especificidad para la detección del síndrome es del 86%. Por lo tanto, como lo sugiere Zolla-Pasner en su trabajo (46), el uso combinado de la determinación de anticuerpos para el HTLV-III y la medición de la Beta₂-microglobulina, constituyen un parámetro altamente útil para la evaluación y seguimiento, no solo para determinar exposición, sino también en la enfermedad clínica, de personas con alto riesgo para contraer el SIDA. En base a lo cual se decidió a emplear dichos métodos para la evaluación de nuestra población a estudiar.

TRATAMIENTO

Los científicos piensan que la única esperanza real de tener éxito en esta enfermedad es atacando y destruyendo el virus mismo. Hasta el momento sólo se encuentran en estudio varias drogas, entre las cuales se encuentran la Suramina, droga que puede ser efectiva contra el retrovirus del SIDA pues ha sido demostrado que es un inhibidor de la transcriptasa inversa. Otro inhibidor de este retrovirus, que se conoce activo in vitro --

contra la transcriptasa inversa, es el HPA23 -- (tungstato de antimonio). Otra droga en estudio es el fosfonofomato trisódico, un análogo del pirofosfato, ampliamente estudiado como un agente anti-virus del herpes, también comprobado que es un inhibidor de la transcriptasa inversa. Un agente que parece actuar de diferente manera es la ribavirina, que se cree es un análogo de el nucleósido guanosina; ha sido usado con algún éxito en Africa contra el arenavirus de la fiebre Lassa, y en este país ha sido reportado ser efectivo contra el virus sincitial respiratorio. Otra droga que es conocido es efectiva contra algunos organismos infecciosos asociados a SIDA, la Ansamicina LM427, también está siendo investigada; la droga que es sabido actúa en las bacterias inhibiendo la RNA polimerasa dependiente de DNA, inhibe la infectividad y replicación del HTLV-III cuando se ha usado in vitro. (30) Las investigaciones están también dirigidas sobre varios inmunomoduladores, entre los más prometedores de éstos se encuentran los siguientes: la interleucina 2, la isoprinosina, el gamma interferón, el laevamisole y varios factores tímicos-humorales.

Mientras tanto el tratamiento de la enfermedad es el combatir las infecciones oportunistas que se presentan en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este trabajo, se incluyó el total de una población de 20 pacientes con el diagnóstico de hemofilia A, que son controlados constantemente en la Unidad de Hematología de el Hospital General San Juan de Dios.

A cada paciente se le recabaron datos acerca de su edad, antecedentes de importancia que están relacionados con el SIDA como fiebre, fatiga, pérdida de peso, disnea, diarrea, infecciones virales, moniliasis oral o cutánea, rashes y linfadenopatía. Se determinó de cada uno el tipo de tratamiento que recibía, ya fuera preparados comerciales de concentrado de factor VIII, crioprecipitados u otros productos sanguíneos como plasma o sangre completa. Se le determinaron además a cada paciente, niveles de hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos y plaquetas. A todos los pacientes se les hicieron determinaciones de anticuerpos para el HTLV-III/LAV y se les midieron niveles de Beta-2 microglobulina. (Ver anexo).

La determinación de los anticuerpos a el HTLV - III/LAV se efectuó de la siguiente manera: inicialmente se tomó de cada paciente 10cc de sangre venosa, se centrifugó y se obtuvo el suero de dicha muestra, éste se mantuvo congelado a una temperatura de -30° C durante el tiempo previo a la determinación de los anticuerpos, la cual se efectuó utilizando el método inmunoenzimático ELISA.

Para la determinación de la beta₂-microglobulina se tomó parte de ese mismo suero y se midió usando también el método de ELISA. Tomándose los siguientes como valores normales (24, 46):

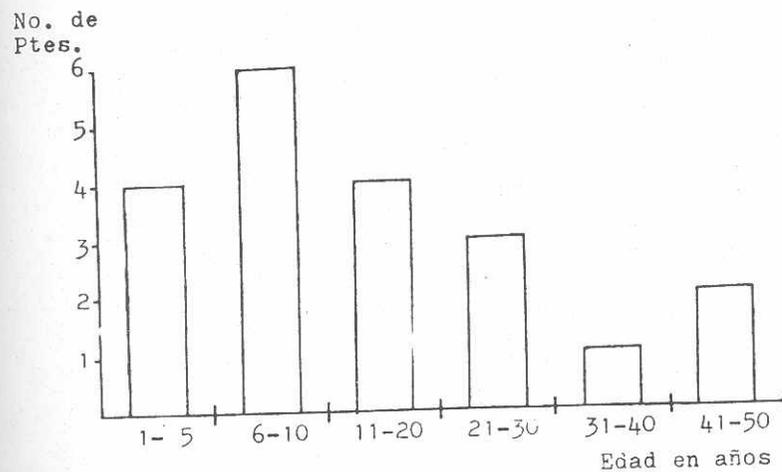
EDAD	MEDIANA mg/l	PERCENTIL 2.5-97.5 mg/l	VALOR MAX. 100 PERC. mg/l
Neonatos	3.12	2.28-4.77	5.40
1- 2 meses	3.17	2.27-4.59	4.71
3-12 meses	2.52	1.48-4.31	4.50
1- 5 años	1.96	1.06-3.19	3.63
6-10 años	2.15	1.01-3.27	3.65
11-20 años	1.39	1.05-1.87	2.30
21-30 años	1.54	1.15-2.27	2.75
31-40 años	1.68	1.17-2.31	2.42
41-50 años	1.75	1.26-2.62	3.02
51-60 años	1.98	1.26-2.89	3.03
61-70 años	2.11	1.03-3.36	3.36

TRATAMIENTO ESTADISTICO

El tratamiento estadístico del presente estudio se limitó a la descripción del fenómeno - mediante la utilización de cuadros de distribución de frecuencias y la aplicación de porcentajes de resultados, así como su representación gráfica por medio de diagrama de barras, y diagramas de sectores.

RESULTADOS

Figura No. 1
DISTRIBUCION POR GRUPOS ETAREOS DE LOS PACIENTES HEMOFILICOS ESTUDIADOS. (Población estudiada = 20 ptes.)



Fuente: Ficha de recolección de datos.

Quadro No. 1

TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO

	No. Ptes.	%
Crioprecipitados	18/20	90
Concentrado de Factor VIII	2/20	10
Plasma	12/20	60
Sangre Completa	8/20	40

Fuente: Fichas de recolección de datos.

Cuadro No. 2
ANTECEDENTES

	No. Ptes.	%
Fiebre	9/20	45
Diarrea	0/20	0
Disnea	0/20	0
Rash	2/20	10
I.R.S	4/20	20
Sudor Nocturno	0/20	0
Pérdida de Peso	0/20	0
Fatiga	0/20	0
Moniliasis	0/20	0
Cefalea	4/20	20

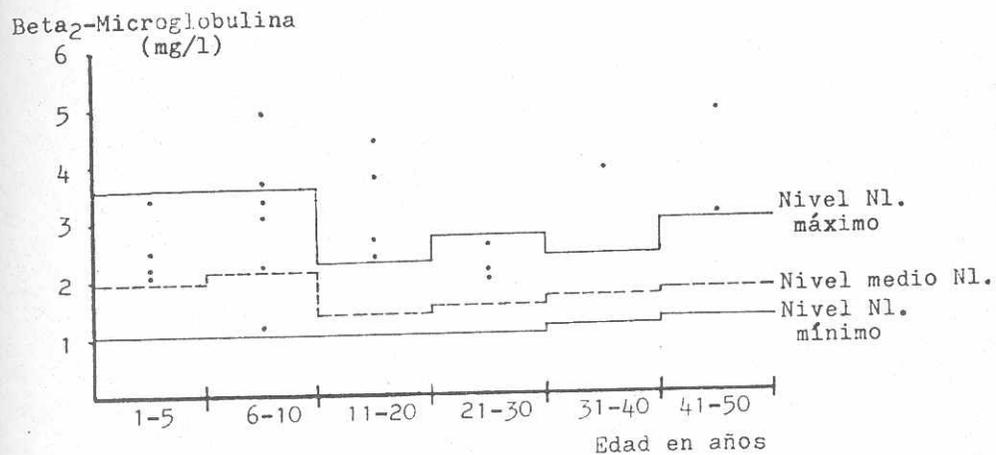
Fuente: Fichas de recolección de datos.

Cuadro No. 3
EXAMEN FÍSICO

	No. Ptes	%
Linfadenopatía	0/20	0
Moniliasis	0/20	0
Otro hallazgo	-	-

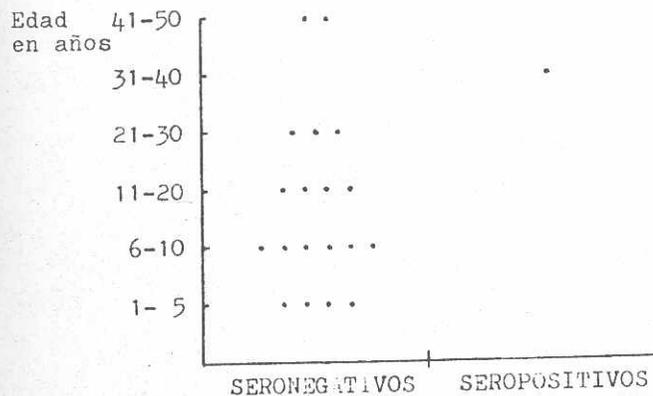
Fuente: Fichas de recolección de datos.

Figura No. 2.
NIVELES DE BETA₂-MICROGLOBULINA EN EL GRUPO DE HEMOFILICOS ESTUDIADOS



Fuente: Fichas de recolección de datos.

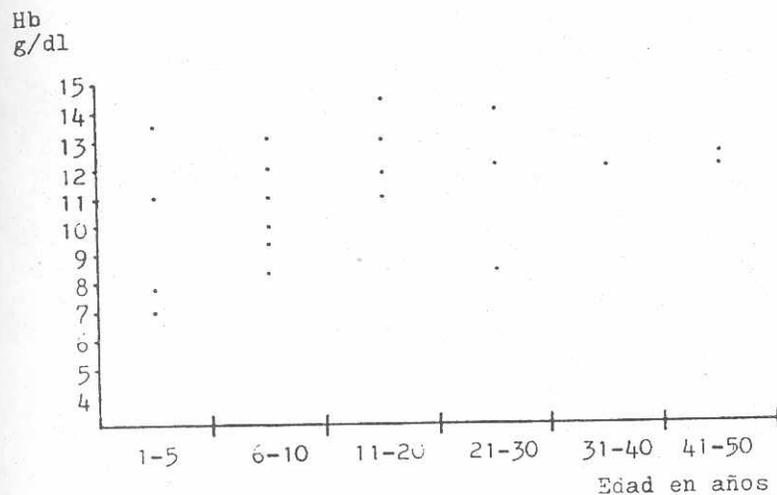
Figura No. 3
FRECUENCIA DE ANTICUERPOS A HTLV-III EN EL GRUPO DE HEMOFILICOS ESTUDIADOS



Fuente: Fichas de recolección de datos.

Figura No. 4

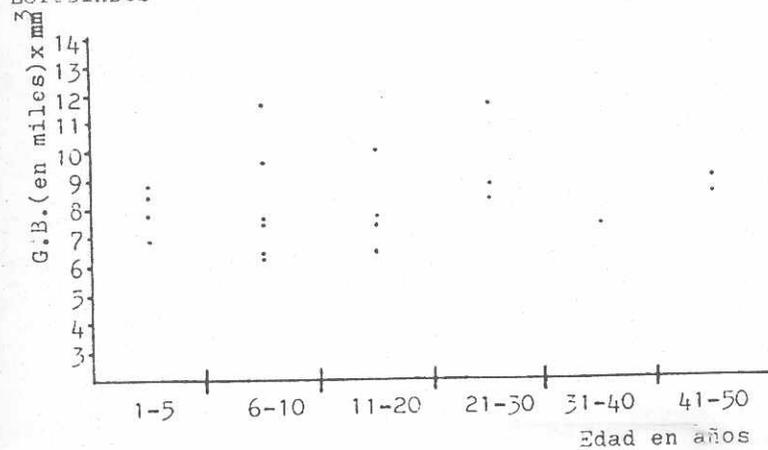
NIVELES DE HEMOGLOBINA EN EL GRUPO DE HEMOFILICOS ESTUDIADOS



Fuente: Fichas de recolección de datos.

Figura No. 5

RECUENTO DE GLOBULOS BLANCOS EN EL GRUPO DE HEMOFILICOS ESTUDIADOS

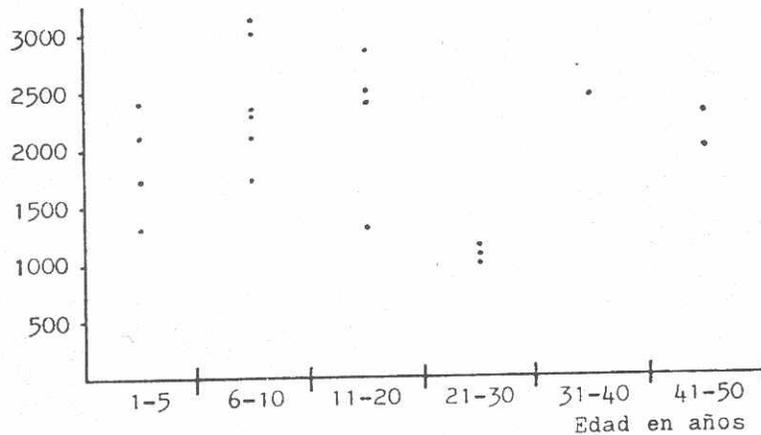


Fuente: Fichas de recolección de d tos.

Figura No. 6

RECuento DE LINFOCITOS EN NUMEROS ABSOLUTOS EN EL GRUPO DE HEMOFILICOS ESTUDIADOS

Linfocitos
 $\times \text{mm}^3$

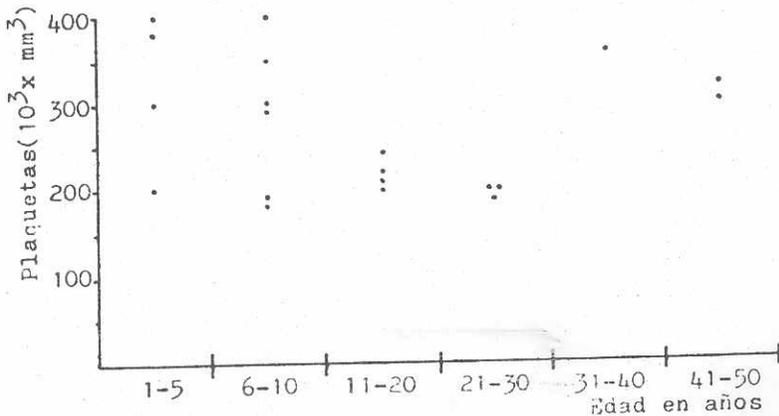


Fuente: Fichas de recolección de datos.

Figura No. 7

RECuento PLAQUETARIO EN EL GRUPO DE HEMOFILICOS ESTUDIADOS

Plaquetas ($10^3 \times \text{mm}^3$)



Fuente: Fichas de recolección de datos.

Cuadro No. 4

RELACION ENTRE ANTICUERPOS PARA HTLV-III
Y TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO

Tratamiento	HTLV-III Anticuerpos	
	Seronegativos	Seropositivos
Crioprecipitados	18/18	0/18
Concentrado de Factor VIII	1/2	1/2
TOTAL	19/20	1/20

Fuente: Fichas de recolección de datos.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El objetivo básico de nuestra investigación era determinar qué porcentaje de una población de 20 hemofílicos guatemaltecos presentaba anticuerpos para el HTLV-III/LAV, lográndose establecer que el 5% de ellos los presentaba, porcentaje que resulta bajo comparado con los reportados en la literatura que son de el 56% al 72% de seropositividad en hemofílicos de otros países. (7) (Figura No. 3)

Los niveles de Beta-2 microglobulina fueron encontrados dentro de límites normales en un 55% (11 ptes.), el 45% restante presentó valores -- por arriba de los normales (9 ptes.). De estos últimos, se encontró que 5 pacientes, o sea el 25% del total, tenían niveles de la proteína el doble de lo normal. (Fig. 2) Estando dentro de este grupo el paciente que resultó seropositivo a los anticuerpos.

Como es ya sabido, el espectro del SIDA es variable, pero además de las infecciones oportunistas y neoplasias, un grupo grande de personas en alto riesgo para desarrollarlo tienen también lo que se conoce como "complejo relacionado al SIDA". Estos pacientes presentan 2 ó más de los siguientes síntomas y signos inexplicados: pérdida de peso, fiebre, sudor nocturno, diarrea, disnea, fatiga, linfadenopatía generalizada y rashes por más de tres meses. En nuestro estudio se pudo establecer que un 45% de los pacientes referían antecedentes recientes de fiebre, un 10% referían rashes y un 20% refe

rían infecciones respiratorias de vías superiores, aunque ninguno de ellos los refirió por un tiempo mayor de tres meses. (Cuadro 2) Ninguno de los 20 pacientes refirió tampoco como antecedente, ni lo presentaba al examen físico, linfadenopatía o moniliiasis oral y/o cutánea. (Cuadro 3)

En lo referente al tipo de tratamiento que recibían los pacientes hemofílicos estudiados, pudimos observar que el 90% de ellos recibían constantemente crioprecipitados y sólo un 10% recibían constantemente concentrados de factor VIII. Por otro lado, el 60% había recibido ocasionalmente plasma y un 40% había recibido ocasionalmente sangre completa. (Cuadro 1)

Dentro de los hallazgos de laboratorio que pueden encontrarse alterados en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y en otras de las entidades relacionadas con el síndrome, encontramos que el 80% de la población estudiada presentaba valores normales de hemoglobina (figura 4), el 100% presentaba valores normales de glóbulos blancos en sangre (figura 5), el 75% presentaba valores absolutos de linfocitos en sangre dentro de límites normales (figura 6), y el 80% presentaba valores de plaquetas dentro de límites normales (figura 7).

Se ha demostrado que las personas con hemofilia A severa tienen de 4 a 5 veces más riesgo para desarrollar el SIDA que las personas con hemofilia A moderada o hemofilia B. (20) Este riesgo elevado es debido a su relativo mayor uso de concentrados de factor VIII y que estos concentrados pueden transmitir el agente del SIDA.

La exacta historia natural de la infección por el HTLV-III no será conocida hasta que varios años más hayan pasado. Datos actuales sugieren que la infección por el HTLV-III probablemente no conduce en forma inevitable al SIDA en la mayoría de los pacientes. La incidencia acumulativa de SIDA en hombres homosexuales con anticuerpos al HTLV-III es solamente del orden del 5% al 20%. En un estudio (13) de hemofílicos con anticuerpos a HTLV-III, la incidencia acumulativa de SIDA, durante más de tres años de observación, ha sido baja, en el orden de 2% a 4%.

El tiempo necesario para desarrollar anticuerpos y que sean detectados por algún test, es desconocido, pero se ha demostrado que la viremia puede existir por años en individuos ya sea sintomáticos o asintomáticos. (7)

La asociación de linfadenopatía y conteos celulares de linfocitos T ayudadores bajos con un largo período de incubación después de la aparición de los anticuerpos a el HTLV-III, sugiere un proceso continuo e indolente más que una infección aguda.

Queda aún por ser visto si este proceso es una parte aberrante de una respuesta inmune iniciada por los antígenos HTLV-III o es el resultado de una infección crónica activa. Esta última explicación es apoyada por el gran número de virus HTLV-III aislados de hombres homosexuales con linfadenopatía, y el período de latencia similar de más de dos años en los casos

de SIDA relacionados con transfusiones. La primera explicación es favorecida por la observación - de que la mayoría de hemofílicos con anomalías relacionadas al SIDA, no han desarrollado el síndrome por al menos cuatro a cinco años después de la seroconversión.

Lo que no podemos establecer en nuestro estudio, - es cuánto tiempo tiene el paciente que presentó - anticuerpos a el HTLV-III de tener los mismos, -- sin poder así establecer en qué etapa del período de incubación de la enfermedad se pueda encontrar, pues este período va desde 5 meses a 5 años, en - promedio de 2 años.

Algunos autores piensan que si algunos de los anti-cuerpos a el HTLV-III son protectores, la mayo-ría de los hemofílicos pueden haber sido efectivamente infectados por antígenos incompletos no infecciosos, que fueron rotos durante el proceso de liofilización de los concentrados de factores de coagulación. Si así fuera, se esperaría que sólo un pequeño porcentaje de quienes fueron expuestos al virus no atenuado antes de desarrollar anti-cuerpos neutralizantes, desarrollarán el SIDA.

En un estudio de seroprevalencia llevado a cabo - en varias ciudades de los Estados Unidos, se estableció que el 79% de personas con hemofilia que - usaban factor VIII y 37% de hemofílicos que usaban factor IX eran seropositivos para anticuerpos a el HTLV-III (20). Estos resultados pueden comparase con los de nuestro estudio, en el cual -- uno de los dos que usaban concentrado de factor - VIII fue seropositivo, o sea 50% de los que usaban concentrado de factor y 5% del total de la población estudiada.

Por lo menos dos estudios sugieren que los defectos en la inmunidad y/o síntomas clínicos - del síndrome pueden llegar a manifestarse en - individuos seropositivos sin SIDA solo años -- después de la seroconversión. (13)

Las personas seropositivas pueden incluir: 1) personas infectadas e inmunológicamente dañadas por el HTLV-III/LAV; 2) personas capaces - de controlar la infección inmunológicamente; y 3) personas inmunizadas, quizás por virus incompletos en los concentrados de factor, y por lo tanto inmunológicamente normales. Además - las personas seronegativas pueden incluir: 1) personas sin contacto con el agente del SIDA, - y por eso inmunológicamente normales; 2) personas infectadas con el virus, pero que aún no - se han seroconvertido; 3) personas infectadas, pero sin una respuesta humoral a el virus, y - estar por lo tanto inmunológicamente anormales; y 4) (teóricamente) personas infectadas con el virus, pero con una cantidad demasiado excesiva de antígenos para los anticuerpos disponibles. (20) Por lo que los resultados de nuestro estudio pueden caer en cualquiera de estas categorías. La solución será investigar más a fondo, ya sea con pruebas seriadas de poblaciones de linfocitos T ayudadores y supresores, - en este paciente seropositivo, además de estar alerta a cualquier indicio de desarrollo de el síndrome. Y a los pacientes seronegativos será necesario efectuarles determinaciones seriadas y periódicas de anticuerpos para el HTLV - III.

CONCLUSIONES

1. El 5% de la población estudiada (20 hemofílicos), presentó anticuerpos a el HTLV-III.
2. Los hemofílicos tratados con concentrado de factor antihemofílico tienen mayor riesgo de presentar anticuerpos a el HTLV-III.
3. La Beta-2 microglobulina se encontró elevada al doble de lo normal en el 25% de los pacientes, estando dentro de este grupo el paciente que fue seropositivo para los anticuerpos a el HTLV-III.
4. Ninguno de los pacientes estudiados tenía antecedentes, ni presentaba signos o síntomas relacionados al SIDA.
5. Los niveles de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos y linfocitos, se encontraron normales en todos los pacientes.

RECOMENDACIONES

1. Será necesario llevar una evaluación médica continua de el paciente que en este estudio resultó seropositivo a los anticuerpos a el HTLV-III/LAV, estando alerta de la aparición de cualquier signo o síntomas sugestivo de SIDA, pues puede ser que aún esté en el período de incubación de la enfermedad.
2. Efectuar pruebas de laboratorio en el paciente seropositivo, tales como controles frecuentes de leucocitos, linfocitos, plaquetas y, en especial efectuarle recuentos de las subpoblaciones de linfocitos T - - (OKT4/OKT8), para determinar en qué momento pudiera iniciar las alteraciones inmunológicas que caracterizan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
3. Efectuar una determinación de anticuerpos al HTLV-III/LAV en la pareja sexual de el paciente que resultó seropositivo en este estudio.
4. Seguir efectuándoles seriadamente y regularmente determinaciones de anticuerpos a los hemofílicos que resultaron seronegativos en este estudio, pues siguen perteneciendo a uno de los grupos de alto riesgo para desarrollar el SIDA; y en especial en aquellos que en este estudio tuvieron niveles elevados de Beta-2 microglobulina.
5. Elegir de preferencia como tratamiento de -

primera elección en los hemofílicos de nuestro país, los crioprecipitados, pues estos son producidos aquí mismo, en donde el SIDA aún no es endémico.

6. Si es necesario usar concentrados de factor VIII para el tratamiento de un paciente hemofílico, se deberán usar en especial aquellos concentrados que hayan sido tratados previamente con calor, pues este método se ha comprobado que inactiva el virus que pudiera estar presente en dichos concentrados.
7. Ya que existe el riesgo de infectar a otras personas mediante el uso de las mismas agujas hipodérmicas que usa un paciente seropositivo, éstas deberán ser esterilizadas al vapor por autoclave antes de volverlas a usar, o de preferencia deberán ser cuidadosamente descartadas, y siempre y cuando sea posible deberá usarse únicamente equipo y agujas descartables.

RESUMEN

El Síndrome de Inmuno-deficiencia Adquirida (SIDA), es una enfermedad infectocontagiosa causada por un retrovirus humano denominado Virus-Linfotrópico de Células T humanas/Virus Asociado a Linfadenopatía (HTLV-III/LAV). Esta enfermedad tiene la particularidad de desarrollarse únicamente en los siguientes grupos de personas: homosexuales, bisexuales, drogadictos, haitianos, hemofílicos, personas que reciben productos sanguíneos de donadores infectados con el virus, e hijos de madres con el síndrome. Las manifestaciones clínicas de dicha enfermedad son aquellas de infecciones oportunistas severas que amenazan la vida, así como neoplasias poco comunes como el sarcoma de Kaposi. Esto se debe a la capacidad que tiene el virus de invadir y destruir a los linfocitos T ayudadores (OKT4) que tienen a su cargo la defensa inmunológica celular del organismo a microorganismos patógenos. Dentro de los hallazgos de laboratorio más importantes se encuentran: inversión de la relación numérica de linfocitos T ayudadores a linfocitos T supresores, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, niveles elevados de IgG, IgA, alfa-interferón ácido lábil, Beta 2 microglobulina, complejos inmunes y niveles disminuidos de timulina sérica.

Investigaciones serológicas de los grupos de alto riesgo revelan que estos pueden presentar seropositividad variable a los anticuerpos a el HTLV-III/LAV aún sin presentar ningún signo o síntoma de la enfermedad, así: del 22% al 65%

de hombres homosexuales sanos presentan anticuerpos contra el virus, el 87% de drogadictos, 56% - a 72% de personas con hemofilia A, y 35% de mujeres que fueron parejas sexuales de individuos con el SIDA.

Por los datos expuestos se consideró necesario -- efectuar un estudio en uno de los grupos de riesgo de esta enfermedad, como lo son los hemofílicos, en el que se determinara el porcentaje de seropositividad para anticuerpos a el HTLV-III/LAV que ellos presentaban.

Se estudiaron el total de una población de hemofílicos tratados y controlados periódicamente en la Unidad de Hematología del Hospital General San Juan de Dios, habiendo sido éstos, 20 pacientes. Se estableció que el 5% de esa población presentaba anticuerpos contra el virus del SIDA. El 25% de esa población presentaba niveles el doble de los normales de Beta-2 microglobulina. El paciente que resultó seropositivo a los anticuerpos estaba comprendido dentro del 10% de pacientes que usaba concentrado de factor VIII y además también fue uno de los que presentó niveles elevados de Beta-2 microglobulina. Concluyéndose que los hemofílicos que usan concentrado de factor VIII tienen más posibilidades de entrar en contacto con el virus del SIDA que los que únicamente usan crioprecipitados. Por lo que dentro de las recomendaciones de este estudio, está el incrementar el uso de crioprecipitados en el tratamiento de los hemofílicos guatemaltecos, puesto que son producidos en nuestro país en donde el SIDA aún no es endémico; en lugar de los concentrados de factor VIII que son importados de áreas donde la enfermedad es endémica, a menos que dichos concentrados sean tratados con calor, método que se ha comprobado puede destruir el virus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acquired immunodeficiency syndrome in haemophilia (Edit.). Lancet 1983 Apr 2; 1(8327):745
2. Bloom, A.L. Acquired immunodeficiency syndrome and other possible immunological disorders in european haemophiliacs. Lancet 1984 Jun 30; 1(8392):1452-1455
3. Calabrese, L.H. et al. Beta₂-microglobulin and the acquired immunodeficiency syndrome in a low-incidence area. JAMA 1985 Jan 4; 253(1):43-44
4. Carlson, J. et al. HTLV-III antibody screening of blood bank donors. Lancet 1985 Mar 2; 1(8427):523-524
5. Centers for Disease Control (Atlanta, GA. 30333 - U.S.A.). World Health Organization workshop: conclusions and recommendations on acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1985 May 17; 34(19):275-276
6. Centers for Disease Control (Atlanta, GA. 30333 - U.S.A.). Changing patterns of acquired immunodeficiency syndrome in hemophilia patients - United States. MMWR 1985 May 3; 34(17):241-243
7. Centers for Disease Control (Atlanta, GA. 30333 - U.S.A.). Provisional public health service inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1985 Jan 11; 34(11):1-5
8. Cohn, D.L. et al. Absence of Kaposi's sarcoma in hemophiliacs with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1984 Sep; 101(3):401
9. Curran, J.W. et al. The acquired immunodeficiency syndrome associated with transfusions: the evolving perspective (Edit.). Ann Intern Med 1984 Feb; 100(2):298-300
10. Cheingsong-Popov, R. et al. Prevalence of antibody to human T-lymphotropic virus type III in AIDS and AIDS-risk patients in Britain. Lancet 1984 Sep 1; 2(8401):477-480

E. S. Guzmán

11. Daly, H.M. et al. Fatal AIDS in a haemophiliac in the UK. Lancet 1983 Nov 19; 2(8360):1190
12. Evatt, B.L. et al. The acquired immunodeficiency syndrome in patients with hemophilia. Ann Intern Med 1984 Apr; 100(4):499-504
13. Eyster, M.E. et al. Development and early natural history of HTLV-III antibodies in persons with hemophilia. JAMA 1985 Apr 19; 253(15):2219-2223
14. Fauci, A.S. et al. NIH conference: acquired immunodeficiency syndrome: epidemiological, clinical, immunological and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1984 Jan; 100(1):92-106
15. Gallo, R.C. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984 May 4; 224(4648):500-503
16. Goldsmith, J.M. et al. Sequential clinical and immunologic abnormalities in hemophiliacs. Arch Intern Med 1985 Mar; 145(3):431-434
17. Gordon, Robert S. Factor VIII products and disorder immune regulation. Lancet 1983 Apr 30; 1(8331):991
18. Gürtler, L.G. et al. Increase in prevalence of anti HTLV-III in haemophiliacs. Lancet 1984 Dec 1; 2(8414):1275-1276
19. Hunsman, G. HTLV-III antibody positive blood donors. Lancet 1985 May 25; 1(8439):1223
20. Jason, J. et al. Human T-lymphotropic retrovirus type III/lymphadenopathy-associated virus antibody. Association with hemophiliacs' immune status and blood component usage. JAMA 1985 Jun 21; 253(23):3409-3415
21. Kessler, Craig M. et al. Abnormal T-lymphocyte subpopulations associated with transfusions of blood derived products. Lancet 1983 Apr 30; 1(8331):991-992

22. Kitchen, L.W. et al. Aetiology of AIDS-antibodies to human T-cell leukaemia virus (type III) in haemophiliacs. Nature 1984 Nov 22; 312(5992): 367-369
23. Koerper, M.A. et al. Differential prevalence of antibody to AIDS-associated retrovirus in haemophiliacs treated with Factor VIII concentrate versus cryoprecipitate: recovery of infectious virus. Lancet 1985 Feb 2; 1(8423):275
24. Kreiss, John K. et al. Antibody to human T-cell leukemia virus membrane antigens, beta₂-microglobulin levels, and thymosin alpha₁ levels in hemophiliacs and their spouses. Ann Intern Med 1984 Feb; 100(2):178-182
25. Levy, J.A. et al. Recovery and inactivation of infectious retroviruses added to Factor VIII concentrates. Lancet 1984 Sep 29; 2(8405):722-723
26. Lee, C.A. et al. HTLV and haemophilia. Lancet 1984 May 5; 1(8384):1028
27. Lissen, E. et al. AIDS in haemophilia patients in Spain. Lancet 1983 Apr 30; 1(8331):992-993
28. Ludlam, C.A. et al. Human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III) infection in seronegative haemophiliacs after transfusion of Factor VIII. Lancet 1985 Aug 3; 2(8449):233-236
29. Madhok, R. et al. HTLV-III antibody in sequential plasma from hemophiliacs 1974-1984. Lancet 1985 Mar 2; 1(8427):524-525
30. Medical News. Not there yet, but 'on our way' in AIDS research, scientists say. JAMA 1985 Jun 21; 253(23):3369-3384
31. Melbye, M. et al. High prevalence of lymphadenopathy virus (LAV) in european haemophiliacs. -- Lancet 1984 Jul 7; 2(8393):40-41
32. Moffat, E.H. et al. HTLV-III antibody status and immunological abnormalities in haemophiliacs patients. Lancet 1985 Apr 20; 1(8434):935

Estuquillo

33. Mösseler, J. et al. Inability of pasteurised Factor VIII preparations to induce antibodies to HTLV-III after long term treatment. Lancet 1985 May 11; 1(8437):1111
34. Nogueroles, P. et al. Fourth case of AIDS in haemophiliac children in Seville. Lancet 1984 Oct 27; 2(8409):986
35. Palmer, E. et al. Human T-cell leukemia virus in lymphocytes of two hemophiliacs with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1984 Sep; 101(3):293-297
36. Pitchenik, A.E. et al. The acquired immunodeficiency syndrome in the wife of a hemophiliac. Ann Intern Med 1984 Jan; 100(1):62-65
37. Ramsey, R.B. et al. Antibody to lymphadenopathy-associated virus in haemophiliacs with and without AIDS. Lancet 1984 Aug 18; 2(8399):397-398
38. Ratnoff, R. et al. Lymphadenopathy in a hemophiliac patient and his sexual partner. Ann Intern Med 1984 Jun; 100(6):915
39. Rouzioux, C. et al. Immunoglobulin G antibodies to lymphadenopathy-associated virus in differently treated french and belgian hemophiliacs. Ann Intern Med 1985 Apr; 102(4):476-479
40. Sarngadharan, M.G. et al. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. Science 1984 May 4; 224(4648):506-508
41. Seidl, S. and Kühnli, P. HTLV-III antibody screening in german blood donors. Lancet 1985 May 4; 1(8436):1047
42. Sofai, B. et al. Seroepidemiological studies of human T-lymphotropic retrovirus type III in acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 1984 Jun 30; 1(8392):1433-1440
43. Tsoukas, C. et al. Association of HTLV-III antibodies and cellular immune status of hemophiliacs. N Engl J Med 1984 Dec 6; 311(23):1514-1515

Edmundo Alvarado

44. Vilmer, E. et al. Isolation of new lymphotropic re-
trovirus from two siblings with haemophilia B,
one with AIDS. Lancet 1984 Apr 7; 1(8380):753-
757
45. Weiss, Stanley H. et al. Screening test for HTLV-
III (AIDS agent) antibodies. JAMA 1985 Jan 11;
253(2):221-225
46. Zolla-Pazner, S. et al. Quantitation of beta₂-micro-
globulin and other immune characteristics in a
prospective study of men at risk for AIDS. JAMA
1984 Jun 8; 251(22):2951-1955

WV
Edmundo

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UPOA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE _____ REG. MED. _____

EDAD _____ SEXO _____

DIAGNOSTICOS _____

		SI	NO
ANTECEDENTES:	USO DE CRIOPRECIPITADOS	—	—
	USO DE CONC. DE FAC. VIII	—	—
	USO DE SANGRE COMPLETA	—	—

	SI	NO		SI	NO
FIEBRE	—	—	SUDOR NOCTURNO	—	—
DIARREA	—	—	PERDIDA DE PESO	—	—
DISNEA	—	—	FATIGA	—	—
RASH	—	—	MONILIASIS	—	—
I. R. S.	—	—	OTRO	—	—

		SI	NO
EX. FISICO:	LINFADENOPATIA	—	—
	MONILIASIS ORAL O CUTANEA	—	—
	OTRO _____		

LAB: GLOBULOS BLANCOS x mm³ _____

" " FORMULA _____

HEMOGLOBINA _____ HEMATOCRITO _____

PLAQUETAS _____

BETA₂-MICROGLOBULINA _____ mg/l

ANTICUERPOS A HTLV-III _____

CONFORME:

Dr.

Julio Enrique Carreras S.
MEDICO Y CIRUJANO
ASESOR. COLEGIADO 1233

SATISFECHO:

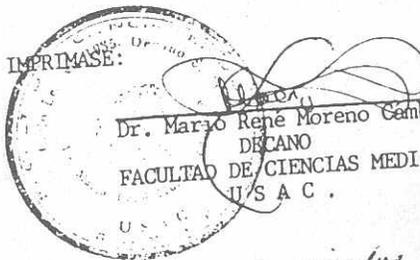
Dr.

REVISOR.

Manuel A. Barrantes Rojas
Medico y Cirujano



APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

Guatemala, 08 de noviembre

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad unicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).