

# LA TRÁGICA HISTORIA DEL SIDA EN LA POBLACIÓN CON HEMOFILIA, 1982–1984

**B.L. Evatt**

Centers for Disease Control  
Atlanta, Georgia, Estados Unidos

Este documento fue publicado originalmente en inglés por Blackwell Publishing en *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 4, No. 11: pp. 2295-2301, 2006. Se reimprime con permiso del editor.

Esta publicación está disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) en [www.wfh.org](http://www.wfh.org). Pueden solicitarse copias adicionales a la FMH a la siguiente dirección:

Federación Mundial de Hemofilia  
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010  
Montréal, Québec H3G 1T7  
CANADÁ  
Tel.: (514) 875-7944  
Fax: (514) 875-8916  
Correo electrónico: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
Página Internet: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

La serie *Artículos ocasionales* tiene la intención de ofrecer un foro a fin de examinar una amplia gama de temas de interés para la comunidad de hemofilia. La FMH no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y las opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la FMH, de su Comité Ejecutivo, o de su personal.

---

---

# La trágica historia del sida en la población con hemofilia, 1982–1984

B.L. Evatt

Vicepresidente de programas, Federación Mundial de Hemofilia (2000-2006), y director (retirado) de la División de Hematología de los Centros para el Control de Enfermedades (Centers for Disease Control) en Atlanta, Georgia, Estados Unidos.

**Para citar este artículo:** Evatt BL. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982–1984. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2295–301.

---

---

## Introducción: Desarrollo del paradigma para la atención de la hemofilia

Durante las primeras cuatro décadas del siglo XX, la vida de los pacientes era, en el mejor de los casos, miserable. Generalmente discapacitados antes de llegar a los 20 años, la expectativa de vida para estos pacientes era de 27 años en promedio, a causa de muertes prematuras a menudo provocadas por hemorragias en órganos vitales [1]. Debido a las mejoras en la tecnología para transfusiones implementadas durante la Segunda Guerra Mundial [2–3], los pacientes con hemofilia podían recibir infusiones de sangre fresca entera o de plasma fresco congelado que contenía el factor de coagulación faltante. Como resultado de esto, para 1960 la esperanza de vida de un paciente con hemofilia severa alcanzó los 39.7 años, aunque los incapacitantes efectos de múltiples hemorragias dejaron a una considerable parte de esta población discapacitada y desempleada. En los años sesenta, el desarrollo del crioprecipitado y los subsecuentes procesos de fraccionamiento permitieron el almacenamiento de una forma terapéutica del factor de coagulación VIII (FVIII), el factor de coagulación faltante en la hemofilia A [4–6]. La adaptación comercial generó concentrados de factor de coagulación liofilizados que inmediatamente incrementaban las concentraciones del factor de coagulación faltante a niveles normales, y que los pacientes podían llevar consigo en sus viajes e inyectárselos a sí mismos.

Tanto pacientes como médicos consideraron a los concentrados de factor de coagulación como la solución óptima para la hemofilia. Florecieron los pro-

gramas de tratamiento en el hogar y se desarrollaron centros de tratamiento de hemofilia (CTH) integrales [7–9]. Los pacientes que acudían a los CTH experimentaron una mejora sustancial en la atención médica y una mejor calidad de vida, conforme disminuyó su dependencia de la comunidad médica. Las tasas de mortalidad disminuyeron considerablemente, los niveles de empleo se incrementaron y las ausencias escolares y laborales se redujeron considerablemente conforme disminuyeron las hospitalizaciones y las complicaciones debidas a la hemofilia [10–11]. Para los años ochenta, la esperanza de vida llegó a 60 años, muy cercana a la de los varones normales.

En consecuencia, la demanda de plasma se incrementó considerablemente, y la necesidad de cantidad más que de calidad se convirtió en el motor de la industria del plasma. El plasma frecuentemente se obtenía de donantes remunerados que presentaban alto riesgo de enfermedades transportadas por la sangre (personas de escasos ingresos, presos, alcohólicos, etc.) [2]. Como resultado de lo anterior, los concentrados de factor de coagulación, derivados de lotes de hasta 20 000 donantes, con técnicas inadecuadas de selección de donantes y pruebas de detección de agentes infecciosos ineficaces, infectaron con hepatitis a los pacientes casi de manera uniforme [12–13]. Tomando en cuenta la mejoría en la calidad de vida y el incremento en la longevidad, pacientes, médicos, industria y gobierno consideraban estas elevadas tasas de infecciosidad como un riesgo aceptable, y la tecnología de inactivación viral no se desarrolló de manera vigorosa.

## El inicio de la epidemia

Fue en un escenario como este en el que una nueva enfermedad transportada por la sangre, el síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (sida), surgió en África y se diseminó por contacto social y sexual de poblaciones con alto riesgo de transmisión

Correspondencia: Bruce L. Evatt, vicepresidente de programas, Federación Mundial de Hemofilia (2000-2006), y director (retirado), División de Hematología, Centros para el Control de Enfermedades, Atlanta, GA, EE. UU. Tel.: (404)634 1030; fax: (404)634 1030; correo-e: ble2@ mindspring.com

de enfermedades transportadas por la sangre en el Caribe, los Estados Unidos y otros países desarrollados del mundo.

Aparente por primera vez entre la población homosexual de Estados Unidos durante finales de los años ochenta, la enfermedad presentaba propiedades inusuales que inicialmente la enmascararon como una enfermedad infecciosa definida. Víctimas que habían sido saludables no presentaban síntomas específicos, sino infecciones o tumores secundarios relacionados con la inmunodeficiencia [i. e.: neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP por sus siglas en inglés) o sarcoma de Kaposi] [14, 15]. Un largo periodo de incubación dificultó la identificación de la transmisión de persona a persona. No existían los métodos de laboratorio necesarios para cultivar e identificar el agente etiológico. Los principales científicos se centraron en causas no infecciosas, tales como anticuerpos contra el esperma o reacción del sistema inmunológico a sustancias químicas como los nitritos de amilo inhalados que la población homosexual utilizaba para mantener erecciones prolongadas [16, 17].

El curso de la investigación empezó a cambiar en 1982. Los Centros para el Control de Enfermedades (Centers for Disease Control o CDC por sus siglas en inglés), la agencia federal estadounidense encargada de la investigación de nuevas enfermedades infecciosas, acababan de pasar por una reorganización importante y graves reducciones presupuestales y de personal. El autor del presente encabezaba la División de Factores del Huésped (Division of Host Factors), responsable de la investigación de nuevos medicamentos, uno de los cuales era la pentamidina, el fármaco utilizado para el tratamiento de la PCP común en pacientes con sida. Los epidemiólogos de los CDC ya se encontraban estudiando el nuevo trastorno en varones homosexuales.

A principios de 1982, el autor recibió una llamada informando que un paciente hemofílico que recibía tratamiento con concentrados de FVIII había muerto de PCP. El médico dedujo que el factor de concentración estaba contaminado con *P. carinii* y fue transmitido directamente al paciente. No obstante, el proceso de fabricación habría tenido que eliminar el agente infeccioso *P. carinii*, y la poco común ocurrencia de PCP en pacientes con hemofilia apuntaba a la posibilidad de que el paciente hubiera adquirido el mismo síndrome que afectaba a la población homosexual. Luego de investigar el caso, el autor concluyó que el

historial médico del paciente concordaba con el nuevo trastorno, pero la muerte del paciente imposibilitaba la realización de pruebas de confirmación.

Casi simultáneamente, los CDC recibieron informes de un trastorno inmune similar en pacientes haitianos y adictos a sustancias administradas por vía intravenosa. Dado que el coito anal y el uso de nitritos de amilo, las teorías prevalentes respecto a la enfermedad entre la población homosexual, no eran prácticas comunes entre pacientes hemofílicos, haitianos o adictos a drogas por vía intravenosa, el autor dedujo que estos cuatro grupos tenían muy poco en común, excepto una cosa: el riesgo de contraer infecciones transportadas por la sangre (cuadro 1).

La división bajo mi responsabilidad empezó a investigar a fondo la posibilidad de que el nuevo síndrome fuera transportado por la sangre. El autor solicitó una revisión de los expedientes sobre solicitudes de pentamidina, en busca de otros pacientes hemofílicos con PCP. No se había recibido ninguno. Una concienzuda búsqueda en publicaciones científicas identificó a solo un paciente hemofílico que había contraído PCP después de haber recibido una elevada dosis de inyecciones de hormona adrenocorticotropa (ACTH, por sus siglas en inglés), una década antes. Llamadas al doctor David Aronson de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) también confirmaron que la agencia no había recibido informes anteriores de casos de PCP en pacientes con hemofilia como parte de los informes de rutina sobre reacciones adversas de medicamentos. Los CDC establecieron un programa de vigilancia utilizando solicitudes de uso de pentamidina.

**Cuadro 1.** Distribución de probables indicadores de sida entre poblaciones diana. De la colección personal de diapositivas del autor, 1982

Población	Anticuerpos anti-esperma	Inhaladores de nitritos de amilo	Antígeno central del virus de la hepatitis B +
Adictos a drogas	0	0	+
Haitianos	0	0	+
Hemofílicos	0	0	+
Homosexuales	+	+	+

Junio y julio de 1982 se convirtieron en meses cruciales para las reflexiones de los CDC sobre el sida. Durante la segunda semana de junio, el Centro Médico de la Universidad de Colorado en Denver solicitó pentamidina para un paciente con hemofilia. Se envió al doctor Dale Lawrence para realizar una investigación, quien confirmó que el paciente presentaba un cuadro clínico compatible con el del sida, descartó la posibilidad de que el paciente formara parte de uno de los tres grupos de riesgo conocidos, e informó al Centro Médico que el paciente tenía el mismo síndrome que afectaba a la población homosexual [16].

El 2 de julio de 1982 se recibió una solicitud para administrar pentamidina a un tercer paciente con hemofilia infectado con PCP, en Ohio.

La investigación en este caso confirmó la presencia del trastorno inmune. Ahora estábamos razonablemente convencidos de que los pacientes con hemofilia constituían otro grupo de riesgo para contraer el sida. El autor notificó al doctor William Foege, Director de los CDC, y redactó una carta para que advirtiera a todos los directores de CTH. El director ejecutivo de la Fundación Nacional de Hemofilia de Estados Unidos (NHF por sus siglas en inglés) fue notificado acerca de las implicaciones y se obtuvo el apoyo de la NFH para ampliar la vigilancia y las investigaciones. Los CDC publicaron un artículo titulado *Informe Semanal sobre Morbilidad y Mortalidad* (MMWR por sus siglas en inglés) reportando los casos de los tres pacientes y apuntando hacia la posibilidad de que la causa del sida pudiera ser una infección transportada por la sangre [18].

En julio de 1982 determinamos que había llegado el momento de modificar la orientación de las investigaciones estadounidenses hacia una infección transportada por la sangre y transmitida por vía sexual como causa del sida [19]. Era necesario informar a los miembros de la industria de bancos de sangre y plasma, a los grupos de pacientes afectados, a las organizaciones profesionales de hematología y a las agencias gubernamentales, hacer un intento por lograr una postura de consenso e, idealmente, acordar medidas preventivas, tales como directrices para el aplazamiento de donantes dirigidas a evitar que integrantes de grupos de alto riesgo donaran sangre.

Sin embargo, no era fácil lograr estas medidas. Si bien las implicaciones de haber encontrado el síndrome en los cuatro grupos de riesgo constituían

una sólida indicación de la posibilidad de una enfermedad transportada por la sangre, no existía una prueba directa que demostrara que el síndrome fuera infeccioso o transmitido por la sangre. No se había encontrado un agente y no existían pruebas que permitieran la detección de personas que pudieran estar infectadas.

## Confrontar las creencias convencionales

El 27 de julio de 1982, representantes de los CDC se reunieron con un grupo de líderes de la industria de la sangre, de grupos de hemofilia, de organizaciones de la comunidad gay, y de representantes de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) y la FDA para presentar pruebas de una posible transmisión a través de un agente transportado por la sangre [18]. Creímos que, si los asistentes aceptaran esta posibilidad, se prohibiría a integrantes de grupos de alto riesgo donar sangre hasta que el asunto se aclarara con estudios posteriores.

Fue un largo día. Se presentaron sistemáticamente historias detalladas de casos de hemofilia, seguidas de datos sobre otros grupos de riesgo y comparación de los riesgos hipotéticos que representaban diversas teorías etiológicas para cada uno de los grupos de riesgo (cuadro 1) [12, 20]. Sólo el elevado riesgo de infecciones transportadas por la sangre podía explicar un riesgo común a los cuatro grupos. Pero más que expresar alarma por una posible infección transportada por la sangre y sugerir medios para reducir el riesgo de transporte por la sangre, el público expresó una reticencia casi total a tomar medidas. La comunidad científica primero quería ver 'pruebas publicadas de que el síndrome era en efecto una enfermedad infecciosa', ya no se diga transportada por la sangre y transmitida por vía sexual. Los homosexuales constituían un grupo importante de donantes de sangre en grandes ciudades de las costas este y oeste. Se creía que designar a los homosexuales para ser excluidos como donantes los estigmatizaría de manera innecesaria sin pruebas de que efectivamente estaban transmitiendo la enfermedad. La industria de la sangre, amenazada por la posible pérdida de un importante conjunto de donantes, apoyó sólida y firmemente la postura de los grupos gays a este respecto; 'tres pacientes hemofílicos con el síndrome no quería decir que tuvieran que gastar millones de dólares' cambiando las prácticas de reclutamiento y detección. Los grupos de hemofilia expresaron preocupación

de que los datos que indicaban inmunosupresión en pacientes hemofílicos pudieran haber reflejado los efectos del uso prolongado de hemoderivados y no necesariamente significara que tenían el nuevo síndrome. También temían el estigma de padecer una enfermedad relacionada con pacientes homosexuales y les preocupaba que reducir el uso de concentrados de factor de coagulación pudiera implicar el retorno de los antiguos problemas de deformidades y muerte prematura, el destino de los pacientes con hemofilia antes del tratamiento con concentrados. La FDA, que tenía autoridad reguladora sobre la industria de la sangre, todavía no había aceptado el conjunto de trastornos relacionados con la inmunodeficiencia como una sola enfermedad, y también permanecía escéptica respecto a que los pacientes con hemofilia representarían otro grupo de riesgo. Por ende, no se alcanzó ningún consenso respecto a los donantes de sangre.

Sin embargo, se lograron dos pasos importantes. Se estableció el nombre oficial de la enfermedad, el sida. El nuevo nombre facilitó la ampliación de las investigaciones más allá de únicamente un problema homosexual. Además, se animó a los CDC a continuar los estudios de pacientes hemofílicos [20].

En el otoño de 1982 identificamos cuatro casos adicionales y un caso probable de sida en pacientes hemofílicos, dos de los cuales eran niños. Además, investigamos e identificamos el sida en varias personas que habían recibido transfusiones. Invocando la confidencialidad de los donantes, algunos bancos de sangre entorpecieron gravemente las investigaciones negándose a compartir listas de personas que habían donado sangre transfundida a receptores que posteriormente presentaron el sida. Temían que alarmáramos o avergonzáramos indebidamente a los donantes con preguntas de corte sexual y desanimáramos así las donaciones. Sin poder vincular la donación de un paciente con sida al receptor de un hemoderivado, era imposible demostrar la transmisión. Además, los pacientes que recibían transfusiones a menudo las recibían debido a otras enfermedades subyacentes (por ejemplo, cirugía de cáncer), las cuales representaban posibles fuentes de inmunodeficiencia secundaria. Conforme estos casos se acumulaban, el autor proporcionó de manera constante información a la industria de la sangre, a paneles de la FDA y a conferencias de expertos en bancos de sangre organizadas por los NIH, quienes únicamente parecían pedir más pacientes y más pruebas, sin aceptar las

recomendaciones de cambios a las políticas de donación de sangre [2, 12]. La frustración y la impaciencia crecieron en los CDC.

Durante este periodo trabajamos ampliamente con la NHF proporcionándole información actualizada sobre las investigaciones. El Consejo Asesor Médico y Científico (MASAC por sus siglas en inglés) de la NHF y el nuevo subcomité de dicho consejo, la Fuerza de Tareas sobre Sida, analizaron el material, hicieron recomendaciones y las presentaron al consejo directivo de la NHF para aprobación final y distribución entre la comunidad de hemofilia. El MASAC, reconocido como autoridad internacional en la atención de la hemofilia, estaba formado por varios médicos expertos en hemofilia y conocidos a escala internacional, pacientes hemofílicos bien informados, y otros profesionales médicos que formaban parte de los CTH. Al no estar autorizados para emitir directrices sobre atención médica, los CDC dependían del MASAC para el análisis de nuevos datos y el desarrollo de directrices de manejo.

Durante 1982, los miembros del MASAC tenían puntos de vista individuales acerca del sida ampliamente divergentes y a menudo los defendían enfáticamente. Por ejemplo, un grupo (y otros eminentes médicos como los doctores Oscar Ratnoff, Jeanne Lusher, Charles Abildgaard y Harold Roberts) expresaba la necesidad de acción inmediata para disminuir la exposición a los concentrados, mientras que otros miembros tenían dudas de que el síndrome constituyera una enfermedad definida y exhortaban a la NHF a que ignorara el asunto. La situación fue y continuó siendo estresante desde el punto de vista emocional. Como resultado de lo anterior, las recomendaciones del MASAC eran compromisos que intentaban dar cabida al espectro de opiniones. En este divisivo entorno, Alan Brown-Stein, director ejecutivo de la NHF, trabajó para mantener a la comunidad unida e informada sobre los nuevos casos. En última instancia, el MASAC y la NHF resultarían cruciales a fin de lograr apoyo para los estudios de los CDC y sus esfuerzos de prevención del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre la comunidad de hemofilia, así como para obtener financiamiento adicional del Congreso para dichos esfuerzos.

Entre tanto, los estudios inmunológicos de los CDC en pacientes con sida demostraban una incidencia extremadamente elevada de anticuerpos al virus de

la hepatitis B transportado por la sangre en pacientes afectados y grupos de riesgo, y una elevada incidencia de complejos inmunes circulantes en pacientes con sida, en comparación con los grupos de control (cuadro 2). Estos datos indicaban, a falta de una prueba específica de detección para donantes de sangre, que tales marcadores indirectos podrían ser útiles a fin de reducir el riesgo para los receptores de sangre [12].

Por fin, en diciembre de 1982, identificamos un caso de transfusión inequívoco, un menor de 20 meses de edad que contrajo el sida luego de múltiples transfusiones, incluida una transfusión de plaquetas derivadas de la sangre de un varón que posteriormente se supo tenía sida. Ahora estábamos convencidos de que, a pesar de no haber un agente identificado, el patrón de pruebas epidemiológicas era suficiente para implicar una enfermedad transportada por la sangre [21, 22]. Estas pruebas ya no podían ser ignoradas; a nuestro parecer, eran necesarios cambios urgentes a las políticas de donación de sangre a fin de reducir el riesgo.

### Se define la epidemia transportada por la sangre

Por insistencia de los CDC, el doctor Edward Brandt Jr., subsecretario de salud, convocó a un comité asesor para abordar preguntas sobre la enfermedad; la reunión tuvo lugar el 4 de enero de 1983 y estuvo encabezada por el doctor Jeffrey Koplan, de los CDC [23]. Ingenuamente, supusimos que la reunión

**Cuadro 2.** Frecuencia de pruebas anormales por grupo. De la colección personal de diapositivas del autor, 1982

	% positivos a anti-HB <sub>c</sub> % (n)	% positivos a anti-HB <sub>s</sub> (n)
Casos de sida		
Homosexuales/ bisexuales	88.2 (93)	81.9 (94)
Usuarios de drogas i. v.	100.0 (21)	61.9 (21)
Haitianos	86.7 (15)	66.7 (15)
Otros	42.9 (7)	33.3 (6)
Sida probable		
Linfadenopatía	81.3 (64)	75.4 (61)
'Controles' de grupos de riesgo		
Homosexuales/ bisexuales	79.2 (149)	79.5 (149)
Haitianos	36.2 (116)	39.3 (107)
Controles normales	5	5

sería de rutina y que desembocaría en un procedimiento metódico a fin de tomar medidas; es decir, analizar los datos, aceptar que las pruebas apoyaban de manera importante el caso de una enfermedad transportada por la sangre, y generar recomendaciones para excluir a grupos de alto riesgo del lote de donantes y/o adoptar una prueba indirecta, por ejemplo, prueba de antígeno central del virus de la hepatitis B o pruebas inmunocomplejo, a fin de excluir a donantes posiblemente infectados. Los asistentes a la reunión incluían representantes de todos los grupos interesados en la epidemia: la Cruz Roja estadounidense (ARC, por sus siglas en inglés), la Asociación Estadounidense de Bancos de Sangre (AABB, por sus siglas en inglés), la NHF, el Grupo Nacional Gay de Tareas, la Asociación de Fabricantes Farmacéuticos, el Consejo de Centros de Sangre Comunitarios, El Consejo de Epidemiólogos Estatales y Territoriales, los NIH y la FDA. También participaron personas a título individual (pacientes, médicos, medios) con otros intereses.

Lamentablemente, el 4 de enero de 1983 se convirtió posiblemente en el día más desalentador y frustrante de la epidemia para el personal de los CDC. En lugar de un debate racional de la información, la reunión rápidamente se convirtió en un foro para defender intereses individuales y "proteger territorios". Ante la presencia de (y posiblemente como reacción a) reporteros de noticias y cámaras de televisión, cada grupo expresó esencialmente el mismo razonamiento escéptico que había manifestado en la reunión anterior de julio de 1982. En esta ocasión, algunos fueron menos educados, atacando a veces los datos de los CDC como inadecuados y exagerados. Las particularmente locuaces organizaciones de bancos de sangre apoyaron enfáticamente la filosofía de que las transfusiones eran un procedimiento salvador de vidas y que algunas reacciones adversas eran aceptables para salvar una vida. Un "trastorno poco común" que afectaba a solo ocho pacientes con hemofilia y a un paciente que recibió transfusiones no debería forzar un cambio en la política de recolección de sangre. Los llamados eran para "demostrar la existencia del agente... y someterlo a los postulados de Koch" [24]. Los participantes consideraron los datos meras pruebas anecdóticas, sin mérito. Surgieron dos puntos de vista. Para nosotros, las reacciones de los participantes parecían ser las de un grupo que analizaba un problema científico idealizado en un mundo abstracto; para los participantes, su postura era la de un grupo que actuaba como cuidadosos científicos, apegado a su formación.

Todos los participantes subestimaron la ya elevada incidencia de la enfermedad entre la población debido a que el sida era obscurecido por un largo y hasta entonces indeterminado periodo de incubación. Se desecharon como inadecuados nuestros datos sobre la elevada frecuencia de trastornos inmunes que afectaban a la población con hemofilia, los cuales eran idénticos a los encontrados entre pacientes homosexuales con el síndrome asociado a la linfadenopatía. Por encima de todo, las organizaciones de bancos de sangre no quedaron convencidas de que los CDC hubieran demostrado que el trastorno era una enfermedad transportada por la sangre, y algunos funcionarios de la FDA no quedaron convencidos de que el sida fuera de hecho una enfermedad definida. Al terminar el día, el doctor Koplan propuso una serie de recomendaciones de consenso y todas fueron firmemente derrotadas [12].

Era evidente que a las organizaciones de bancos de sangre le disgustaba lo que, en realidad, era la intrusión de los CDC en áreas consideradas responsabilidad de la FDA. Esta actitud se reflejó en un memorándum de un funcionario ejecutivo de la ARC que enunciaba: "Desde hace mucho se ha hecho notar que los CDC tienen cada vez mayor necesidad de una epidemia importante para justificar su existencia... En pocas palabras, no podemos depender de los CDC para aportar un liderazgo científico, objetivo, imparcial..." [25]. Dos días después de la reunión de enero en Atlanta, las organizaciones de bancos de sangre, la AABB, la ARC y el Consejo de Centros de Sangre Comunitarios se reunieron en Washington, DC, para formar una fuerza de tareas contra el sida, y el 13 de enero emitieron un comunicado conjunto reafirmando su oposición a la selección de donantes usando preguntas relativas a las preferencias sexuales [26].

La NHF, estremecida por los datos presentados durante la reunión de los CDC del 4 de enero, rápidamente se reunió con representantes de la industria de la sangre el 14 de enero de 1983 a fin de presionar por medidas para una estricta selección de "donantes riesgosos". Alpha Therapeutics había empezado a seleccionar donantes en diciembre de 1982, y otras empresas estadounidenses pronto siguieron el ejemplo; no obstante, más del 20% del plasma usado para concentrados de factor era obtenido de bancos de sangre que se rehusaban a una selección basada en las preferencias sexuales. La NHF ejerció una fuerte presión para la realización de pruebas indirectas, sin

éxito, pero emitió varias importantes recomendaciones orientadas a reducir el uso de concentrados de factor, incluyendo la postergación de cirugías programadas y el uso de crioprecipitado en recién nacidos y pacientes sin exposición previa a concentrados de factor. Sin embargo, algunos locuaces miembros del MASAC de la NHF seguían sin convencerse de que el sida fuera una enfermedad transportada por la sangre (o por lo menos una complicación muy poco común) y forzaron una recomendación de compromiso en cuanto a que otros pacientes hemofílicos deberían seguir usando concentrados de factor de coagulación a menos que su médico personal les recomendara otra cosa [27].

Muchos de nosotros en los CDC quedamos consternados por el resultado de la reunión del 4 de enero. El comité asesor del subsecretario de salud no emitiría recomendación alguna y las acciones de los grupos presentes durante la reunión (con excepción de la NHF) indicaban que quedarían contentos si no fueran incluidos en la investigación sobre transmisión a través de la sangre. Decidimos, no obstante, incrementar la visibilidad de la teoría de transmisión a través de la sangre recomendando que el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (PHS, por sus siglas en inglés) emitiera varias recomendaciones oficiales sobre las donaciones de sangre, relacionadas con el sida. Redactamos un conjunto de directrices para consideración del subsecretario de salud y de otras agencias de servicios de salud pública, circunvalando así la autoridad reguladora de la FDA. Esta medida fue una clara violación al protocolo, dado que la responsabilidad de tales directrices recae en la FDA, pero consideramos que bien valía la pena arriesgarse a ser duramente criticados a fin de rescatar el asunto del callejón sin salida en el que se encontraba. Dicho borrador incluía la exclusión de grupos de donantes de alto riesgo y pruebas indirectas a los donantes seleccionados. El borrador fue inmediatamente rechazado por otras agencias pero, luego de las enmiendas adecuadas, la FDA, los CDC y los NIH acordaron un conjunto de directrices que fue publicado por los PHS el 4 de marzo de 1983, aunque era claramente menos de lo que quienes trabajábamos en los CDC, como personas, deseábamos. Para entonces habían sido identificados 12 pacientes con hemofilia y seis posibles casos de transfusión. La publicación de estas directrices marcó el inicio de un lento cambio en las políticas públicas sobre el sida en relación con las transfusiones.

También en marzo de 1983, Hyland Therapeutics, de Baxter Healthcare, otorgó una licencia para un concentrado de FVIII que había sido calentado estando liofilizado y lo comercializó (con un considerable incremento en el precio) como un producto con menor riesgo de transmisión de hepatitis B [12]. Desafortunadamente, estudios clínicos pronto demostraron que el riesgo de transmisión de la hepatitis no había sido eliminado, y pacientes y médicos consideraron ineficaz el proceso. A los médicos también les preocupaba que el calentamiento del FVIII indujera modificaciones antigénicas a la molécula del FVIII e incrementara la incidencia de inhibidores, aunque no había datos que apoyaran este temor. Debido al alto costo y a los riesgos temidos, el producto no alcanzó un uso extendido. Pronto, los otros tres fabricantes estadounidenses de concentrados de factor de coagulación, Cutter Biological, Armour Pharmaceutical y Alpha Therapeutics, otorgaron licencias de productos similares, conforme el número de casos de pacientes con hemofilia contagiados de sida seguía incrementándose [12]. Para ese verano, el sida había aparecido en pacientes con deficiencia de FIX, mientras entre algunos segmentos de la comunidad de hemofilia, la industria de bancos de sangre, médicos y miembros del personal de la FDA todavía existía la duda de que el síndrome fuera una infección transportada por la sangre [28, 29]. Para finales de agosto de 1983, 26 pacientes con hemofilia y 26 receptores de transfusiones habían sido diagnosticados con sida [12].

### **Abrupto fin de la epidemia para los pacientes con hemofilia**

A mediados de 1983, los científicos del Instituto Pasteur en París aislaron un virus en pacientes con el síndrome asociado a la linfadenopatía [30]. En febrero de 1984, el Instituto Pasteur, usando muestras de los CDC adquiridas a través del doctor Don Francis, presentó datos a los CDC que claramente indicaban que su virus, el LAV, se encontraba en pacientes con sida, pero no en el grupo de control [31]. El doctor Jean-Claude Chermann, del Instituto, entregó a los CDC muestras del LAV en febrero de 1984.

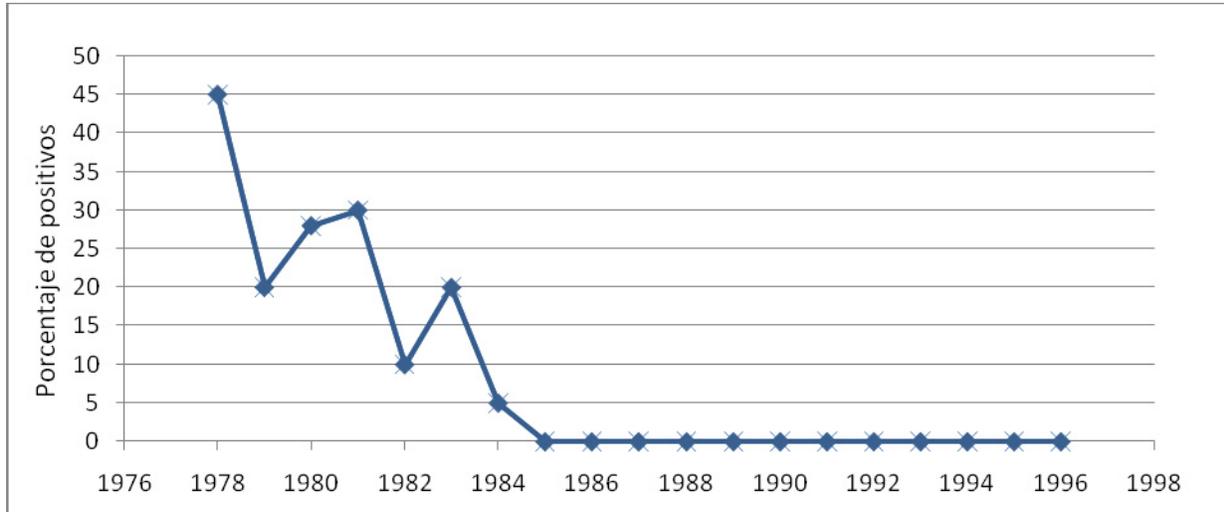
En 1984, el doctor Steve McDougal, de mi división en el laboratorio de inmunología de los CDC, desarrolló una prueba para cuantificar el virus en varias muestras [32]. El autor habló con el doctor McDougal sobre la urgente necesidad de determinar

si el virus era sensible al calor. Si el virus pudiera ser inactivado, se contaba con los medios para detener inmediatamente la epidemia entre la población con hemofilia. Se solicitó a los fabricantes la metodología patentada clave del tratamiento con calor. Behringwerke AG, una empresa europea que usaba la pasteurización para calentar el factor de coagulación, se rehusó a proporcionarla dada la naturaleza exclusiva de sus derechos sobre tal información, pero los detalles del proceso pudieron obtenerse a través de la oficina estadounidense de patentes. El doctor Peter Levine, director médico de la NHF, obtuvo para los CDC los detalles de los procesos usados por las empresas estadounidenses. El virus se cultivó en nuestro laboratorio y se mezcló con concentrado reconstituido; enseguida, las muestras se calentaron varias veces y a varias temperaturas en su estado líquido (de acuerdo con el método de Behringwerke) o se liofilizaron y se calentaron (según los métodos estadounidenses) y se determinaron las cantidades residuales de virus. Mediante pequeños periodos de exposición al calor era posible eliminar el LAV.

Tres semanas después, el autor presentó los resultados de estos experimentos durante una actualización sobre el sida en la hemofilia, en el congreso de la Federación Mundial de Hemofilia en Río de Janeiro, Brasil. En lugar de recomendar inmediatamente el factor de coagulación tratado con calor, los médicos y científicos seguían más preocupados por el riesgo de formación de inhibidores y querían ver datos obtenidos durante los procesos de fabricación en sí. Durante el congreso de Río, el señor Brownstein organizó un almuerzo para reunirse con el autor y representantes de los cuatro fabricantes estadounidenses. Dos de los fabricantes, Cutter Biological y Alpha Therapeutics, aceptaron trabajar con los CDC para llevar a cabo los experimentos definitivos.

El autor solicitó nuevamente la colaboración del laboratorio del doctor McDougal. Durante septiembre de 1984, Cutter (y posteriormente Alpha) enviaron a los CDC concentrado mezclado con grandes cantidades de virus; el material contaminado fue luego devuelto al fabricante para su liofilización y calentamiento (las muestras de control se liofilizaron pero no se calentaron). El material terminado y las muestras de control se devolvieron entonces a los CDC para la cuantificación del virus. No se detectó virus en las muestras sometidas a calentamiento [33-34].

**Figura 1.** Frecuencia de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en cohortes de nacimientos hemofílicos en Estados Unidos. Las proporciones de personas en cada cohorte de nacimientos, de quienes se disponía de resultados de pruebas de laboratorio de detección del VIH en expedientes médicos, y cuyos resultados fueron positivos entre 2.772 varones con hemofilia en seis estados de Estados Unidos. Modificado a partir de la referencia [36].



Inmediatamente después de que se completaran estos experimentos se convocó a una reunión de emergencia de miembros clave del MASAC a fin de revisar y redactar directrices para su consideración durante la reunión del MASAC de octubre de 1984. Durante dicha reunión, una pequeña pero locuaz minoría aún se oponía firmemente a la recomendación, con base en el alto costo y la ausencia de pruebas clínicas que demostraran la seguridad frente al sida. Estas voces fueron invalidadas, pero la redacción de la recomendación para utilizar factor tratado con calor se diluyó para acomodar a la minoría [35]. En octubre de 1984 se publicaron en el MMWR los segmentos más importantes de la recomendación y los resultados de los experimentos con calor [33]. La comunidad mundial de hemofilia rápidamente adoptó la recomendación del MASAC, de modo que para principios de 1985 en todos lados ya se usaba poco concentrado de FVIII que no hubiera sido tratado con calor. Fue así como la epidemia de sida entre los pacientes con hemofilia cesó repentinamente. Estudios subsiguientes de cohortes de nacimientos demostraron que no había pacientes hemofílicos, nacidos en Estados Unidos en 1985 y años subsiguientes, infectados con LAV, nombre que posteriormente se transformó en VIH (figura 1) [36]. Trágicamente, durante el periodo de 1981 a 1984, más del 50% de la población de pacientes hemofílicos en Estados Unidos ya había sido infectada; estas personas continuarían presentando síntomas clínicos del sida durante la siguiente década, y muchas de ellas morirían [37, 38].

## Reconocimientos

El autor está sumamente agradecido al doctor H. Roberts, profesor Kenan de la Universidad de Carolina del Norte; al señor B. O'Mahony, ex presidente de la Federación Mundial de Hemofilia; al señor A. Brownstein, ex director de la Fundación Nacional de Hemofilia de Estados Unidos; a la señora S. (Crudder) Owens, de los Centros para el Control de Enfermedades; y a la señora M. Powell Evatt por su colaboración editorial y sus valiosas sugerencias respecto a la precisión histórica.

## Revelación de conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés.

## Nota aclaratoria

Las observaciones expresadas en este documento pertenecen al autor, están basadas en sus experiencias personales, y podrían reflejar o no las opiniones y políticas oficiales de las agencias federales del gobierno estadounidense mencionadas en el mismo.

## Referencias

- 1 Jones PK, Ratnoff OD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII 'deficiency'). *Ann Intern Med* 1991; **114**: 641-8.
- 2 Star D. *Blood: An Epic History of Medicine and Commerce*. New York: Alfred A. Knopf, 1998.
- 3 Cohn EJ, Strong LA, Hughes WL, Mulford J, Ashworth JN, Melin M, Taylor HL. Preparation and properties of serum and plasma proteins IV: a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Amer Chem Soc* 1946; **68**: 459-75.
- 4 Pool J, Hershgold E, Pappenhagen A. High-potency antihemophilic factor concentrates from cryoglobulin precipitate. *Nature* 1964; **203**: 312.
- 5 Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *New Eng J Med* 1965; **273**: 1443-47.
- 6 Brinkhous K, Shanbrom E, Roberts HR, Webster WP, Fekete L, Wagner RH. A new high-potency glycine-precipitated antihemophilic factor (Ahf) concentrate. *JAMA* 1968; **205**: 613-17.
- 7 Levine PH, McVerry BA, Segelman AE, Cranford CM, Zimble S. Comprehensive health care clinic for hemophiliacs. *Arch Intern Med* 1976; **136**: 792-4.
- 8 Smith PS, Keyes NC, Forman EN. Socioeconomic evaluation of a state-funded comprehensive hemophilia-care program. *N Engl J Med* 1982; **306**: 575-9.
- 9 United States Public Health Service Act. *Section 606 of P.L. 94-63 amended. Title XI of the Public Health Service Act*, July 29, 1975.
- 10 Smith PS, Levine PH. The benefits of comprehensive care of hemophilia: a five-year study of outcomes. *Am J Public Health* 1984; **74**: 616-7.
- 11 Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N. Mortality among males with hemophilia with source of medical care. *Blood* 2000; **96**: 437-42.
- 12 Leveton LB, Sox Jr HC, Stoto MA. eds *HIV and the Blood Supply: An Analysis of Crisis Decisionmaking*. Washington, DC: National Academy Press, 1995.
- 13 Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, Contant C, Gill J, Ragni M, Parmley R, Sexauer C, Gomperts E, Buchanan G, Schwartz B, Adair S, Fields H. A multicenter study of viral hepatitis in the United States hemophilic population. *Blood* 1993; **81**: 412-18.
- 14 Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiologic notes and reports Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; **30**: 250-2.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiologic notes and reports Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis* pneumonia among homosexual men - New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; **30**: 305-8.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention. A cluster of Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; **31**: 305-7.
- 17 Goedert JJ, Neuland CY, Wallen WC, Greene MH, Mann DL, Murray C, Strong DM, Fraumeni Jr JF, Blattner WA. Amyl nitrite may alter T lymphocytes in homosexual men. *Lancet* 1982; **1**: 412-6.
- 18 Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiologic notes and reports Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; **31**: 365-7.
- 19 Centers for Disease Control and Prevention. Opportunistic infections and Kaposi's Sarcoma among Haitians in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; **31**: 353-61.
- 20 Foege WH, M.D. Summary Report on Open Meeting of PHS Committee on Opportunistic Infections in Patients with Hemophilia. August 6, 1982. In: Leveton LB, Sox Jr HC, Stoto MA, eds. *HIV and the blood supply: an analysis of crisis decision making*. Washington, DC: National Academy Press, 1995: 266-7.
- 21 Centers for Disease Control and Prevention. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; **31**: 644-52.
- 22 Centers for Disease Control and Prevention. Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; **31**: 652-54.
- 23 Foege WH. Summary Report on Workgroup to Identify Opportunities for Prevention of Acquired Immune Deficiency Syndrome. January 4, 1983. In: Leveton LB, Sox Jr HC, Stoto MA, eds. *HIV and the blood supply: an analysis of crisis decisionmaking*. Washington, DC: National Academy Press, 1995: 275-6.
- 24 Evans AS. Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited. *Yale J Biol Med* 1976; **49**: 175-95.

- 25 American Red Cross National Headquarters. Memorandum to Mr. de Beaufort from Dr. Cumming; February 5, 1983. In: Leveton LB, Sox Jr HC, Stoto MA, eds. *HIV and the blood supply: an analysis of crisis decisionmaking*. Washington, DC: National Academy Press, 1995: 285-8.
- 26 American Red Cross, American Association of Blood Banks, Council of Community Blood Banks. Joint Statement on Immune Deficiency Syndrome (AIDS) Related to Transfusion. January 13, 1983. In: Leveton LB, Sox Jr HC, Stoto MA, eds. *HIV and the blood supply: an analysis of crisis decisionmaking*. Washington, DC: National Academy Press, 1995: 277-8.
- 27 National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council. *Recommendations to Prevent AIDS in Patients with Hemophilia*. January 14, New York, NY: National Hemophilia Foundation, 1983.
- 28 Donohue D, M.D., Director, Food and Drug Administration, Division of Blood and Blood Products. Memorandum to John Petricciani, M.D., Director, Food and Drug Administration, Office of Biologics. In: Leveton LB, Sox Jr HC, Stoto MA, eds. *HIV and the blood supply: an analysis of crisis decisionmaking*. July 21, 1983. Washington, DC: National Academy Press, 1995: 299.
- 29 Food and Drug Administration Blood Products Advisory Committee. *Safety and Purity of Plasma Derivatives Meeting Minutes*. Bethesda, MD: United States Federal Food and Drug Administration, 1983.
- 30 Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Daugeat C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; **220**: 868-71.
- 31 Centers for Disease Control and Prevention. Antibodies to a retrovirus etiologically associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in populations with increased incidences of the Syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; **33**: 377-79.
- 32 McDougal JS, Cort SP, Kennedy MS, Cabridilla CD, Feorino PM, Francis DP, Hicks D, Kalyanaraman VS, Martin LS. Immunoassay for detection and quantitation of infectious human retrovirus, lymphadenopathy-associated virus (LAV). *J Immunol Methods* 1985; **76**: 171-83.
- 33 Centers for Disease Control and Prevention. Update: acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in persons with hemophilia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; **333**: 589-92.
- 34 McDougal JS, Martin LS, Cort SP, Mozen M, Heldebrant CM, Evatt BL. Thermal inactivation of the acquired immunodeficiency syndrome virus, human T lymphotropic virusIII/lymphadenopathyassociated virus, with special reference to antihemophilic factor. *J Clin Invest* 1985; **76**: 875-7.
- 35 National Hemophilia Foundation Medical and Scientific Advisory Council. *Recommendations Concerning AIDS and Therapy of Hemophilia (revised October 13, 1984)*. New York: National Hemophilia Foundation, 1984.
- 36 Soucie JM, Richardson LC, Evatt BL, Linden JV, Ewenstein BM, Stein SF, Lessinger C, Manco-Johnson M, Sexauer CL. Risk factors for infection with HBV and HCV in a large cohort of hemophilic males. *Transfusion* 2001; **41**: 338-43.
- 37 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.
- 38 Chorba TL, Holman RC, Clarke MJ, Evatt BL. Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States. *Am J Hematol* 2001; **66**: 229-40.



