



*Revisión sistemática de estudios epidemiológicos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia (1980-2018)*

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico  
Trabajo de grado  
Bogotá, marzo 2020



*Revisión sistemática de estudios epidemiológicos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia (1980-2018)*

Jarley Vanessa Vargas Angulo

Asesor Interno: Mauricio Humberto Rodríguez Panduro B.S.c

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico  
Trabajo de grado  
Bogotá, marzo 2020



*Revisión sistemática de estudios epidemiológicos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia (1980-2018)*

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico  
Trabajo de grado  
Bogotá, marzo 2020

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecer a Dios por siempre iluminar mis días y darme la oportunidad de cumplir uno de mis sueños.

Agradezco al profesor Mauricio Humberto Rodríguez Panduro por haber aceptado ser el asesor y guía de este proyecto, por depositar su confianza y por brindarme su apoyo durante este camino.

A mi familia, especialmente a mi madre Luciana Angulo Montaña, a mi padre Luis Fernando Vargas Palacios y a mi hermana Luisa Fernanda Vargas Angulo que siempre fueron mi inspiración y me dieron mucha fortaleza para poder llegar hasta el final.

Finalmente agradezco a todas esas personas que de una u otra forma aportaron su grano de arena en este camino con su tiempo y su paciencia.

A todos, muchas gracias.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
RESUMEN .....	11
INTRODUCCIÓN .....	13
1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO .....	14
1.1 Planteamiento del problema .....	14
1.2 Justificación.....	17
1.3 Objetivos.....	18
1.3.1 Objetivo general.....	18
1.3.2 Objetivos específicos .....	18
2. ANTECEDENTES.....	19
3. MARCO TEORICO .....	24
3.1 Definición y clasificación .....	24
3.2 Genómica.....	27
3.3 Estructura del virus.....	31
3.4 Epidemiología en comunidades colombianas .....	33
3.5 Patogenia .....	35
3.6 Diagnostico .....	45
3.7 Tratamiento .....	50
3.8 Co-infección de VIH con HTLV I/II.....	52
4. DISEÑO METODOLÓGICO .....	54
4.1 Universo,población,muestra .....	54
4.2 Hipótesis,variables,indicadores .....	55
4.3 Técnicas y procedimientos.....	55
5. RESULTADOS .....	57
6. DISCUSIÓN.....	69
7. CONCLUSIONES.....	77
8. REFERENCIAS .....	78

## INDICE DE FIGURAS

**FIGURA 1.** Estudios epidemiológicos sobre HTLV I/II en Colombia, diseño y población estudiada, según búsqueda en bases de datos.

**FIGURA 2.** Prevalencia, PCRN y mortalidad del Linfoma no Hodgkin 2015-2018

**FIGURA 3.** Prevalencia, PCRN y mortalidad del Linfoma Hodgkin 2015-2018

**FIGURA 4.** Proporción por grupo de edad de donantes positivos de HTLV I/II Colombia 2015.

## INDICE DE GRÁFICAS

**GRÁFICA 1.** Distribución por departamentos de estudios de epidemiología y reportes de casos del virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV I/II) en Colombia.

**GRÁFICA 2.** Distribución por departamentos de estudios de seroprevalencia del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en bancos de sangre en Colombia.

**GRÁFICA 3.** Porcentaje de reactividad a partir de sangre total, Colombia 2017 del virus linfotrópico de células T humana I/II.

**GRÁFICA 4.** Dinámica en la tasa de positividad para HTLV por cien mil donaciones, Colombia 2014-2016.

## INDICE DE TABLAS

**TABLA 1.** Clasificación del virus linfotrópico de células T humano.

**TABLA 2.** Diferencias entre linfoma hodgkin y linfoma no hodgkin.

**TABLA 3.** Manifestaciones clínicas del virus linfotrópico de células T humano.

**TABLA 4.** Recomendaciones de tratamientos para el HTLV I/II.

**TABLA 5.** Estudios de epidemiología y reportes de casos del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en Colombia.

**TABLA 6.** Estudios de seroprevalencia del Virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en bancos de sangre en Colombia.

**TABLA 7.** Distribución de la población con HTLV I/II por género.

**TABLA 8.** Tasa de positividad para HTLV I/II por 100.000 donaciones Colombia 2014-2016.

**TABLA 9.** Distribución de donantes de sangre con HTLV I/II por género 2015-2016.

**TABLA 10.** Entidades de referencia para casos de HTLV I-II, PET/MAT y LLCA en Colombia

## **GLOSARIO**

### **Epidemiología:**

La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, y los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes (1).

### **Leucemia de células T adultas (ATL):**

Corresponde a una neoplasia linfoide de células T constituida por formas altamente pleomórficas asociada a la infección de un retrovirus humano conocido como el virus de la leucemia de células T humano tipo I (HTLV-I)(2).

### **Linfoma no hodgkin (LNH):**

Es el término que se usa para denominar un grupo diverso de tipos de cáncer de la sangre que comparten una sola característica: surgen a partir de una lesión en el ADN de un linfocito progenitor. El daño al ADN es adquirido. El ADN alterado en un solo linfocito produce una transformación maligna. Esta transformación da como resultado la proliferación descontrolada y exagerada del linfocito. Estos linfocitos y las células formadas tienen una probabilidad mayor de lo normal de sobrevivir. La acumulación de esas células tiene como resultado masas tumorales que se ubican en los ganglios linfáticos y en otros lugares del cuerpo(3).

### **Paraparesia espástica tropical / Mielopatía asociadas a HTLV (PET/MAH):**

Es un trastorno inmunitario viral lentamente progresivo de la médula espinal ocasionado por el virus linfotrópico de células T humano (HTLV-1). Produce una debilidad espástica de ambas piernas. El diagnóstico es por estudios serológicos y PCR del suero y el LCR. El tratamiento incluye medidas sintomáticas y, posiblemente, terapias inmunosupresoras(4).

**Prevalencia:**

Mide la proporción de personas que se encuentran enfermas al momento de evaluar el padecimiento en la población, por lo tanto, no hay tiempo de seguimiento(5).

**Virus linfotrópico de células T humano (HTLV)**

Tipo de virus que infecta las células T (un tipo de glóbulos blancos) y puede causar leucemia y linfoma. El virus linfotrópico humano de células T de tipo I se contagia por compartir jeringas o agujas, por transfusiones de sangre o por contacto sexual, y de madre a hijo en el momento del nacimiento o durante la lactancia materna. También se llama virus de la leucemia humana de células T de tipo I y HTLV-I(6).



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA.

*Revisión sistemática de estudios epidemiológicos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia (1980-2018)*

**RESUMEN**

La presente es investigación mixta, la cual se realiza con el fin de conocer los estudios epidemiológicos y los casos registrados en banco de sangre del virus linfotrópico de células T humano I/II en la población de Colombia, abarcando el periodo de 1980-2018, asociando las áreas endémicas, los modos de transmisión, patologías, población vulnerable y población de riesgo, haciendo énfasis en la asociación del virus linfotrópico de células T humano I/II y los casos de linfomas y leucemias en Colombia. Para el desarrollo de la investigación, se abordó desde la perspectiva de conocer la prevalencia del HTLV I/II y analizar el comportamiento epidemiológico. Al conocer la estadística consolidada del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia en el período propuesto, se origina la necesidad de profundizar en el tema para entender y analizar los diferentes factores protectores y de riesgo como la migración de poblaciones, predisposición genética y desplazamiento territorial; para llevar a cabo lo planteado anteriormente se realiza una revisión sistemática de informes y artículos publicados en diferentes bases de datos, que como criterio de inclusión se aplicó los casos de HTLV I/II de 1980-2018 y las diferentes patologías producidas en las regiones de Colombia.

Como resultados se obtiene un documento que ofrece una herramienta que permite la socialización de todos los aspectos del virus linfotrópico de células T humano I/II y una actualización epidemiológica de la circulación del virus linfotrópico de células T humano I/II en la población colombiana durante el período de 1980-2018.

**Palabras claves:** Virus linfotrópico de células T humano I/II, HTLV I/II, Colombia, prevalencia, epidemiología, tamizaje.

**Estudiante:** Jarley Vanessa Vargas Angulo.

**Profesor:** Mauricio Humberto Rodríguez Panduro.

**Institución:** Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

**Fecha:** Marzo del 2020.

## INTRODUCCIÓN

La presente investigación mixta se realizó en el segundo semestre del 2018 y primer semestre del año 2019, el documento se realiza con el fin de conocer los casos y prevalencia del virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV I/II) en la población colombiana, teniendo como base los registros epidemiológicos y de banco de sangre del periodo 1980-2018. La implementación de la circular No. 0082 de 2011 y resolución 000437 de 2014, se instituye con el fin de establecer la práctica obligatoria de pruebas de anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T humano I/II, para los donantes en todos los bancos de sangre; debido a la alta presencia de casos del HTLV I-/I que se registraron en las diferentes regiones del país y que factores o causas como la facilidad de transmisión, diseminación del virus, violencia, narcotráfico, desplazamiento territorial y emigración, contribuyeron a considerarlo un problema de salud pública.

Para el desarrollo de la investigación se realizó una revisión sistemática de informes y artículos en diferentes bases de datos, de los que se recopiló el número de casos de virus linfotrópico de células T humano, el período de tiempo estudiado y el número de patologías asociadas al HTLV I-II, de cada uno de estos, para el análisis recopilamos los datos de los estudios elegibles teniendo en cuenta el diseño del estudio, el año de publicación, los autores, el área y el período del estudio. A continuación, se da inició al análisis y discusión de los resultados arrojados en el proceso de recolección de información. Por último se da a conocer las conclusiones de la investigación realizada.

## 1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

### 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV I/II), es un virus que ha afectado diversas poblaciones, y se ha considerado un problema de salud pública, debido a las diferentes manifestaciones y patologías que ocasiona en el ser humano, y los factores que intervienen en la transmisión y propagación del virus a nivel mundial.

El HTLV I/II se originó en humanos a través de la transmisión interespecies del virus de la leucemia de células T de simio (STLV), y fue descubierto por primera vez en 1980 por japoneses y estadounidenses en un paciente que padecía de un linfoma cutáneo de células T.

Así mismo, la aparición del primer retrovirus humano que se identificó previo al VIH fue el virus linfotrópico de células T humano (HTLV), en Colombia se reconoció por primera vez en 1981 y este migró hace aproximadamente 10.000 - 20.000 años con los mongoloides a través del Estrecho de Bering, para luego diseminarse en diversas poblaciones. De esta misma manera en Brasil se registró en 1986, fue producto de la inmigración de japoneses provenientes de Okinawa, los cuales residieron en la Ciudad de Campo Grande en la región Centro-Oeste de Brasil(7). Se considera que esta diseminación se presentó por diferentes factores que favoreció la aparición del virus; como son la predisposición genética, las alteraciones en el clima, cambios en el ecosistema producto de la agricultura y explotación de recursos, el crecimiento desmesurado del comercio, la creación de nuevas vías de transporte facilitando el tráfico viral, y el factor más relevante la migración de poblaciones(8).

Históricamente Colombia se ha caracterizado por una gran movilidad de población, donde se estima que las causas influyentes son crisis económicas, culturales, crisis sociales relacionadas con la violencia, narcotráfico y

desplazamiento territorial, emigración por desastres naturales o bien sea por la globalización(9)(10). Como consecuencia de este desplazamiento la población altera las barreras geográficas y étnicas facilitando la propagación e infección del virus linfotrópico de células T humano en diversos territorios(11), estimando que las principales vías de transmisión son de madre a hijo por lactancia materna, por administración de drogas intravenosas, transfusiones y relaciones sexuales.

Como se mencionó anteriormente el virus linfotrópico de células T humano I (HTLV - I) se detectó por primera vez en 1980 en Estados Unidos y simultáneamente en Japón, seguido de Colombia en 1981, en Brasil en 1986 y en Perú se reportaron los primeros casos hasta 1988(12). Para la detección del HTLV I/II se establece métodos diagnósticos como ELISA, y para procesos de confirmación se emplea la técnica de Western Blot o inmunofluorescencia indirecta, adicionalmente lo recomendable es realizar una prueba de confirmación de la infección viral a través de la amplificación genética in vitro (pruebas NAATS) o PCR del material genético viral(13), ligado a esto y para estipular un diagnóstico completo, se decide en febrero de 2014 establecer la práctica obligatoria de pruebas de anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia, dado que la transfusión o el contagio por sangre es una de las principales vías de transmisión.

Aunque la epidemiología del virus linfotrópico de células T humano I/II es poco conocida, se estima que aproximadamente de 11-20 millones de personas se encuentran infectadas en el mundo(14). Pero a pesar de conocer estos resultados se considera que no se han generado estrategias sólidas para disminuir la prevalencia e incidencia de este virus.

Finalmente es importante resaltar que el virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV I/II) ha sido causante de diferentes patologías en la población. Por esa razón, es fundamental destacar el papel que desarrolla la epidemiología con la implementación de diversos métodos para llevar a cabo la investigación de enfermedades como la leucemia de células T del adulto, paraparesia espástica

tropical, mielopatía asociada a HTLV, y de esta manera aportar estrategias para la promoción y prevención de la enfermedad.

Con lo expuesto hasta aquí y considerando los diferentes factores, causas y la implementación de la normativa colombiana, se determinó que la pregunta problema para la investigación es:

**¿Cuál ha sido la prevalencia y el número de casos del virus linfotrópico de células T humano I/II en la población colombiana según los registros epidemiológicos y de banco de sangre durante los períodos de 1980-2018?**

Con ello, se pretende analizar la conducta epidemiológica y la distribución en grupos poblacionales, regionales, y la revisión del reporte de casos en bancos de sangre. Además de resaltar la importancia del diagnóstico o tamizaje serológico del virus linfotrópico de células T humano I/II en la población colombiana.

## 1.2 JUSTIFICACIÓN

En Colombia no se han reportado casos del HTLV III/IV, Camerún es la única república que ha presentado este tipo de virus, razón por la cual no se tienen en cuenta en la presente investigación. Por el contrario en las diferentes regiones de Colombia se han registrado casos del virus linfotrópico de células T humano I/II, reportándose una prevalencia que varía entre 7,5% y 10,0%(7) en la región Pacífica, por lo que se considera una de las zonas afectadas por el HTLV I/II, principalmente por las migraciones de las personas o poblaciones que han ocasionado la diseminación por Colombia, y que se han generado desde la década de los sesenta, siendo consecuencia de diversas crisis que han azotado al país, evidenciándose al paso de los años por situaciones de conflicto y postconflicto. Sin embargo, aún se destaca el desconocimiento de la existencia y la relevancia de los factores patogénicos y protectores del virus linfotrópico de células T humano I/II en la población colombiana, al igual que la identificación de grupos vulnerables. Adicionalmente la falta de determinación para establecer estrategias que disminuyan la prevalencia del virus linfotrópico de células T humano en Colombia.

De acuerdo con lo anterior, en 1981 el virus linfotrópico de células T humano - I se relacionó con las migraciones de grupos poblaciones en Colombia, reportándose en ese año 69 casos de paraparesia espástica tropical (PET) en la región del Pacífico y en 1985 se describieron 50 eventos en la misma zona(15). Además de presentarse 6 casos de leucemia de células T en adultos (ATL) en 1992. Pero fue hasta 30 años después que se decide implementar la práctica obligatoria de pruebas de anticuerpos contra dicho virus, por lo que se considera que en ese período la diseminación entre la población se facilitaba al no existir alguna medida de control. Por esta razón, lo que se quiere con este trabajo es realizar una revisión sistemática sobre la epidemiología y los casos registrados en banco de

sangre del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia, para así analizar el comportamiento a lo largo del tiempo y evaluar el impacto que se tuvo con la práctica obligatoria de pruebas de anticuerpos.

### **1.3 OBJETIVOS**

#### **1.3.1 OBJETIVO GENERAL**

Analizar la distribución en grupos poblaciones y el comportamiento epidemiológico a lo largo del tiempo durante el periodo (1980-2018), del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia.

#### **1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Reconocer las áreas endémicas del virus linfotrópico de células T humano I/II y sus posibles patologías asociadas en la población colombiana.
2. Relacionar los modos de transmisión con los casos reportados en banco de sangre y en los informes epidemiológicos del virus linfotrópico de células T humano.
3. Revisar los estudios epidemiológicos y los casos registrados en banco de sangre del virus linfotrópico de células T humano I/II en la población de Colombia, abarcando el periodo de 1980-2018.

## 2. ANTECEDENTES

A continuación se realiza una revisión bibliográfica de aquellos aspectos fundamentales para facilitar el desarrollo de la investigación, con el objetivo de profundizar los aspectos teóricos que direccionan el proyecto de investigación, que argumentan el contexto en el que se descubrió y los factores de riesgo que generan una alta prevalencia del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I/II) en la población, además del comportamiento epidemiológico y el establecimiento de pruebas obligatorias de anticuerpos en los bancos de sangre para el HTLV I/II en Colombia.

En ese orden de ideas, es importante mencionar que Peyton Rouss identificó el primer retrovirus en 1911, cuando se encontró un agente transmisible capaz de causar un tipo de sarcoma en pollos, pero para esta época no se tenía suficiente conocimiento sobre este tipo de virus, por lo que la comunidad científica no le proporcionó importancia, fue con el paso de los años y la aparición de diferentes retrovirus en animales (virus de la inmunodeficiencia simia, virus de leucemia de células T de simio, virus de la leucemia felina, virus de la leucemia bovina) y humanos (virus de la inmunodeficiencia humana, virus linfotrópico de células T humano) que se fortaleció la investigación de este tipo de virus y se logró estudiar a fondo con la aparición de una enzima específica de los retrovirus(16).

De acuerdo con lo anterior, es importante enfatizar la conceptualización de diferentes investigaciones que fueron clave para el descubrimiento del primer retrovirus oncogénico humano. Para empezar, cabe resaltar que se logró identificar en Japón en 1977 una enfermedad de etiología desconocida denominada Leucemia de células T adultas (ATL), que más adelante fue relacionada con el hallazgo del primer retrovirus humano oncogénico, reportado en

Estados Unidos por Gallo y Poiesz et al(17), como virus linfotrópico de células T humano (HTLV-I) en 1980, precisamente en un paciente con linfoma cutáneo de células T. Por otro lado está el descubrimiento del HTLV-II en 1982 por Gallo et al(18), en un paciente con linfoma de células peludas.

Así mismo, el descubrimiento realizado por Mier et al(19) de la interleucina 2 (IL-2) que se usó para el crecimiento de células sanguíneas, particularmente células T, en cultivo. Además, para la investigación se toma un artículo de Coffin J(20) el cual señala que la década de 1970-1980 fue significativa por el desarrollo de estudios de cáncer, y descubrimientos que ayudaron a comprender los virus, como fue el descubrimiento de Baltimore D y Temin H en 1970 sobre la reverso transcriptasa(21), la cual validó un mecanismo molecular en donde los retrovirus podrían modificar los genomas de células normales para transformarlos en células cancerosas. La combinación de crecimiento de IL-2 de células T con ensayos sensibles de reverso transcriptasa, se considera la clave para el descubrimiento de nuevas enfermedades de etiología desconocida y de retrovirus humanos como es el virus linfotrópico de células T humano.

Como plantea Coffin el desarrollo de estudios de cáncer ayudaron a generar un avance en el descubrimiento de diferentes mecanismos, que fueron fundamentales para descubrir uno de los retrovirus que con el paso del tiempo se extendería por el mundo(20).

Por otro lado, Gessain asoció el virus con la paraparesia espástica tropical y mielopatía asociada a HTLV(22); en Colombia la aparición del HTLV-I se detectó en 1981 por Zaninovic al reportar y describir 69 casos de paraparesia espástica tropical (PET) en habitantes de la región Pacífica habitada en su mayoría por personas de ascendencia africana, específicamente en Tumaco, más adelante en 1985 Roman et al(15), al realizar una investigación describieron sobre una agrupación de 50 casos de PET también en la misma región de Tumaco, siendo reconocida esta zona por tener una prevalencia de 7,5-10% del virus HTLV-I(23).

Luego Zamora T et al(24), sugirió que la llegada del HTLV-I a Colombia se debe a los primeros inmigrantes que llegaron a América del Sur hace aproximadamente 12.000 años desde el norte de Asia, pasando por Beringia y América del Norte, extendiéndose por todo el continente sudamericano y estableciéndose principalmente en los Andes y áreas Amazónicas; destacando la existencia de portadores de HTLV-I entre los indios de América del Sur y en personas de ascendencia mixta, negra y caucásica. Es decir que la población afectada desde el inicio por el HTLV-I fue las comunidades indígenas, debido a los inmigrantes que provenían de diversas zonas del mundo, por lo que se considera que la diseminación de este retrovirus por el territorio colombiano se generó por la crisis social producto de la violencia y desplazamiento generando movimientos de inmigración.

De igual modo, como se mencionó anteriormente, es importante resaltar que el virus linfotrópico de células T humano I se reportó por primera vez en una serie de pacientes de la población de Tumaco y otras poblaciones de la costa Pacífica que eran portadores de una paraparesia espástica progresiva. Por lo que en 1985 se asoció el HTLV con la paraparesia espástica tropical(8). Es decir que la paraparesia espástica tropical es producida por el mismo patógeno causal de la leucemia de células T adultas (ATL), considerándose como las principales manifestaciones clínicas del HTLV-I junto con la Mielopatía asociada a HTLV (MAH), polimiositis, artritis, tiroiditis, síndrome de Sjögren, enfermedades cutáneas (dermatitis), oculares (uveítis), neurológicas (encefalopatía), respiratorias (bronquitis) y enfermedades oportunistas (hiperinfección con *Strongyloides stercoralis*). Como lo señala Medina et al(25) en su artículo Leucemia/linfoma T del adulto en pacientes infectados con HTLV-I: reporte de dos casos de Colombia, en 1980 se descubrió la relación entre ATL y HTLV clasificado como retrovirus de tipo C, esta se considera una enfermedad linfoproliferativa agresiva, además esta enfermedad se encuentra bien reconocida por la Organización Mundial de la salud poniendo en manifiesto sus características morfológicas y genéticas.

Así mismo, como lo plantea Morse S(26) en el libro “Virus emergentes”, los factores de riesgo que generan una alta prevalencia y diseminación de enfermedades emergentes y en este caso del virus linfotrópico de células T humano (HTLV), es el tráfico viral facilitado por las migraciones humanas, por el transporte de insectos y de animales, alteraciones en el clima, y cambios ecológicos bruscos. Incluso se puede considerar un factor de riesgo la predisposición genética, la inconstancia en el uso de preservativos, el uso inadecuado de agujas y la lactancia materna prolongada.

Para confirmar la presencia del virus linfotrópico de células T humano y respaldar la asociación etiológica de HTLV-I, el Dr. Yoshida M plantea que(27):

1. Todos los pacientes con ATL tienen anticuerpos contra el HTLV-I.
2. Las áreas de alta incidencia de pacientes con ATL se corresponden estrechamente con las de alta incidencia de portadores de HTLV-I.
3. HTLV-I inmortaliza células T humanas in vitro.
4. Se demostró la integración monoclonal del ADN proviral de HTLV-I en células ATL.

Por lo tanto, el HTLV-I es el primer retrovirus directamente asociado con la oncogenicidad humana.

En síntesis, se afirma que el virus linfotrópico de células T humano es el primer retrovirus oncogénico humano considerado como el patógeno de la leucemia de células T adultas (ATL) y de la paraparesia espástica tropical (PET), por lo que se correlacionan estas patologías con la identificación del HTLV al momento de realizar las pruebas diagnósticas.

Ahora bien, se entiende que la epidemiología del virus linfotrópico de células T humano I-II es poco conocida, se considera que aproximadamente de 11-20 millones de personas se encuentran infectadas en el mundo, y se estima que las áreas de mayor prevalencia de HTLV-I son el Suroeste de Japón, África subsahariana, islas del Caribe, Regiones de América del Sur, Medio Oriente y

Australia, y del HTLV-II son América del Norte y Sur, Irlanda, Vietnam, Sur de Europa(28). En cuanto a Latinoamérica se estima que el total de personas infectadas es de 3.7-7.4 millones, afectando principalmente comunidades indígenas(10).

Con respecto a lo anterior, es importante resaltar que el HTLV- I se encuentra en los pueblos indígenas de las islas del Pacífico y las Américas, mientras que el HTLV-II se distribuye ampliamente entre los pueblos indígenas de las Américas. En América del Sur el HTLV-I se encuentra en los 13 países y prevalece en todas las poblaciones étnicas, en Brasil el HTLV-I está presente en las comunidades indígenas Galibi, Yanomami, Kayapo y el HTLV-II en grupos indígenas de la región amazónica; en Bolivia los pueblos indígenas Quechuas y Aymaras presentan HTLV-I en Chile se considera endémico el HTLV-I en las comunidades Mapuche, Rapa Nui, Atacam y el HTLV-II en los pueblos Kawésqar, Yagan, Huilliches; en Perú en el grupo étnico Shipibo conibo se encontró los dos tipos de HTLV y en Colombia el HTLV-I se detectó en la población de la comunidad Páez de los Andes indicando una prevalencia de 6,3% y el HTLV-II en los grupos Wayuu, Tunebo y Guahibo en la región del Caribe, siendo el último grupo el de mayor afectación al presentar una prevalencia de 31,5%(29).

Por esta razón es importante destacar la importancia epidemiológica, para conocer la distribución y los determinantes que ayudan a la propagación del virus y de esta manera establecer un control y seguimiento del HTLV-I.

Por consiguiente, el Instituto Nacional de Salud instauró en la circular No 0082 de 2011 implementar los procesos de confirmación, notificación, asesoría y canalización de donantes de sangre positivos para los marcadores infecciosos relevantes en los bancos de sangre, debido a que la infección por donantes de sangre ha generado impacto en la salud pública(30). Y hasta febrero de 2014 el ministerio de salud y protección social establece en la resolución 000437 la práctica obligatoria de pruebas de anticuerpos contra el Virus Linfotrópico de Células T Humano I/II(31).

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO:**

El virus linfotrópico de células T humano (HTLV), es el primer retrovirus oncogénico humano que se descubrió en 1980(32), y se originó a través de la transmisión interespecies (STLV). Este suceso tuvo lugar muchos años atrás en el continente africano y la llegada de este retrovirus a América se originó por las primeras migraciones desde el continente asiático por medio del estrecho de Bering(33). Este se encuentra situado en el grupo VI en la clasificación de Baltimore, por ser un virus monocatenario retro transcrito. El HTLV está compuesto por cuatro tipos, los cuales se caracterizan por atacar las células T, causando leucemia, linfoma; además de ocasionar leucemia de células T adultas (ATL), y de estar asociado a diferentes patologías neurológicas como, paraparesia espástica tropical (PET), mielopatía asociada a HTLV (MAH), uveítis, entre otras. Además está presente en diferentes partes del mundo, el HTLV-I es endémico en Japón, África, la cuenca del Caribe y América del Sur como en Brasil, Colombia y Perú(34)(35); el HTLV-II se encuentra asociado a casos en África Occidental y Central, poblaciones amerindias de América y asociado a usuarios de drogas intravenosas en Europa y Estados Unidos(34); y sus principales mecanismos de transmisión son por vía sexual, parenteral y vertical(28).

## CLASIFICACIÓN:

La clasificación actual de los retrovirus se da a partir del análisis de la estructura genómica y en las homologías de las secuencias nucleotídicas(36).

El virus linfotrópico de células T humano (HTLV) se clasifica en la familia Retroviridae, subfamilia Orthoretrovirinae por su potencial oncogénico y en el género Deltaretrovirus(37).

Según la ICTV el virus linfotrópico de células T humano (HTLV) se clasifica en el orden Ortervirales, familia Retroviridae, subfamilia Orthoretrovirinae y en el género Deltaretrovirus; algunas de las especies que se encuentran dentro de este género son Virus linfotrópico de células T humano I, Virus linfotrópico de células T humano II, Virus linfotrópico de células T humano III, otros virus relacionados que pueden ser miembros del género Deltaretrovirus pero que aún no han sido aprobados como especie son el Virus linfotrópico de células T humano IV junto con el Virus linfotrópico de células T del simio(37).

**TABLA 1.** Clasificación del virus linfotrópico de células T humano.

<b>FAMILIA:</b> <i>Retroviridae</i>	
<b>SUBFAMILIA:</b> <i>Orthoretrovirinae</i>	<b>SUBFAMILIA:</b> <i>Spumaretrovirinae</i>
<b>GÉNERO</b> <ul style="list-style-type: none"><li>· <i>Alpharetrovirus</i></li><li>· <i>Betaretrovirus</i></li><li>· <i>Deltaretrovirus</i></li><li>· <i>Epsilonretrovirus</i></li><li>· <i>Gammaretrovirus</i></li><li>· <i>Lentivirus</i></li></ul>	<b>GÉNERO</b> <ul style="list-style-type: none"><li>· <i>Spumavirus</i></li></ul>

En el género *Deltaretrovirus* se encuentra el HTLV-I, HTLVII, HTLV-III.

*Tomado de International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*

### 3.1.2 CLASIFICACIÓN POR SUBTIPOS

Esta clasificación se realiza teniendo en cuenta el análisis filogenético de los genes env y LTR(38) en el HTLV-I por lo que se divide en 7 subtipos : el Cosmopolita (a), Melanesia (c) y Africanos(b, d, e, f y g) , a su vez el grupo cosmopolita se divide en otros 5 subgrupos que son: el Transcontinental (a), el Japonés (b), África Occidental(c), Norafricano(d) y Negro Peruano(e).

La distribución de estos subtipos es amplia, el Transcontinental se ha descrito en América, el japonés en Brasil y Perú, y el Negro Peruano como lo dice su nombre fue detectado en nativos de origen negro en Perú (33).

Por otro lado el HTLV-II se divide en 4 subtipos (a, b, c y d), siendo el IIb el más frecuente en poblaciones nativas de América del sur y el IIa se ha descrito en gran parte en UDIs (Usuarios de drogas intravenosas) y en grupos de Amerindios, localizados en Norte, Centro y Suramérica, los pigmeos en África Central, algunos habitantes de Mongolia y a personas coinfectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en Europa, Estados Unidos y Brasil. En Colombia el HTLV-II se ha descrito en poblaciones wayuu, en la Guajira; tunebo, en Santander; Guahibo, en áreas rurales de Jamundí, entre otras. Y los subgrupos que se han descrito en este país es el HTLV-I tipo Cosmopolita (Transcontinental) y en mayor proporción el HTLV-IIb(39).

### **3.2 GENÓMICA DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO**

El virus linfotrópico de células T humano (HTLV) está identificado por cuatro tipos: HTLV-I, HTLV-II, HTLV-III, HTLV-IV, que pertenecen a la familia del virus linfotrópico T de los primates (PTLV). Estos están formados por estructuras genómicas que están estrechamente relacionadas, pero se considera que difieren en la patogenicidad(40).

#### **HTLV- I:**

El virus de la leucemia / linfoma humano de células T tipo I (HTLV- I) fue el primer retrovirus humano oncogénico descubierto en 1980(35), de un paciente con linfoma cutáneo de células T(34).

El ARN genómico de HTLV-I, está compuesto por 8685 nucleótidos con dos repeticiones terminales largas (LTR), que funcionan como promotor viral, en los extremos 5 'y 3'. Aunque el ARN genómico es compacto, HTLV-I tiene varias señales de ARN para obtener el máximo de su potencial de codificación. Al utilizar tres marcos de lectura superpuestos, una señal de desplazamiento del marco ribosomal programado (-1PRF), dos sitios de corte, empalme alternativos y múltiples codones de inicio y finalización, el ARN genómico HTLV-I codifica más de 10 proteínas virales(34).

El HTLV-I tiene tres formas de ARNm virales empalmadas de forma alternativa, que no están empalmadas, tienen una sola muesca (parcialmente) y están

doblemente (completamente) empalmadas. El ARNm de HTLV-I sin empalme codifica las proteínas Gag, Pro y Pol, mientras que el ARN empalmado solo codifica Env. El ARNm de HTLV-I doblemente empalmado codifica proteínas accesorias funcionales, como Tax, Rex, P30II, p12, p13 en marcos de lectura abierta con sentido (ORF) y HBZ (proteína de factor de cremallera de leucina HTLV-1 básica) en un ORF antisentido(41). Los ORFs I y II de HTLV-I codifican las proteínas accesorias p12 / p27 y p13 / p30, respectivamente.

HTLV-I posee una secuencia extra llamada pX, además de gag, pol y env, necesarios para la replicación viral. Sin embargo, pX no muestra homología de secuencia con el ADN de la célula huésped, y por lo tanto no es un oncogén típico. Todas las otras proteínas de la región X, están codificadas por transcripciones individual o doblemente empalmadas. En resumen, pX codifica tres proteínas, Tax, Rex y p21, en marcos de lectura superpuestos(27). La proteína Tax regula la transcripción viral, activando factores que inducen la transcripción de genes celulares para interleuquinas (IL-1, IL-2, entre otras) y para receptores de células T. Adicionalmente, Tax regula negativamente el gen de la  $\beta$ -polimerasa (enzima reparadora de ADN) y podría inactivar la función del gen p53 (gen supresor de tumores), e incluso la degradación de la proteína del retinoblastoma (Rb), factores que influyen en la patogénesis de ATLL. Las células infectadas por el virus que expresan el gen tax, son blanco del sistema inmune; sin embargo, después de los estados iniciales de infección, el virus es capaz de detener la producción de tax y de esta manera evadir el sistema inmune(35).

El HTLV-1 utiliza los receptores celulares GLUT-1 Y NRP1 para su entrada, siendo dependiente de los proteoglicanos de heparán sulfato. La proteína Basic Leucine Zipper factor (HBZ) estimula la proliferación celular a través del E2F-1 y permite el avance sobre el punto de control G1/S del ciclo celular, lo que lleva a la transformación maligna en LTA. Esta proteína también suprime la expresión del gen tax, facilitando la evasión de las células infectadas por el HTLV-1 frente al efecto citotóxico de las células T CD8+ 32 y Rex es un supresor de empalme de

las transcripciones virales. La combinación de estas dos proteínas regula la expresión viral secuencial y transitoria(27).

### **HTLV- II:**

El HTLV-II fue aislado en 1982 a partir de una línea de células linfoides T (MoT) de origen esplénico, obtenidas de un paciente norteamericano que padecía una leucemia T atípica vellosa(33).

EL HTLV-II presenta una homología cercana al 70% con el HTLV-I(39), para este virus linfotrópico de células T, se conocen cuatro subtipos 2A a 2D, es endémico dentro de las poblaciones amerindias y pigmeas, y se encontró que era epidémico en usuarios de drogas intravenosas(40). Inicialmente se logró aislar el HTLV-II de pacientes con leucemia de células T "peludas", y con leucemia de linfocitos grandes granulares, pero esto no fue una constante(39). En contraste con HTLV-I, HTLV-II no causa enfermedades proliferativas de la sangre. Sin embargo, el HTLV-II se ha relacionado con trastornos neurológicos, artritis, neumonía y con una mayor mortalidad(40).

Los ORF de HTLV-II (I, II y V) codifican los productos de los genes accesorios p10, p28 y p11, respectivamente, así como la producción de transcripciones de cadena negativa que codifican las proteínas HBZ (HTLV-1) y APH-2 (HTLV-2). Algunas transcripciones de HTLV-II expresan más de un ORF, utiliza receptores celulares como GLUT-1 Y NRP1 para su entrada, pero HTLV-II no depende de los proteoglicanos de heparán sulfato(42).

### **HTLV- III:**

El HTLV-III y HTLV- IV se descubrieron en el 2005, en cazadores de primates en Camerún. El genoma de HTLV-III está formado por 2026 nucleótidos y una longitud de 8.917pb, sus proteínas estructurales y específicas varían en tamaño, Gag tiene 422aa, Env 489aa, proteína de superficie 315aa y la proteína de Transmembrana 175aa(43).

Además el HTLV-3 está íntimamente relacionado con el virus de simio STLV-3, debido a que comparte entre el 87% y 92% de identidad de secuencia con ese; y

aunque tiene una estructura genómica prototípica o similar al HTLV-I y HTLV-II, con todas las proteínas enzimáticas, reguladoras, estructurales y motivos reguladores 5´LTR-gag-pro-pol-env-pX-LTR3´, este no tiene un tercer elemento de transcripción de 21bp, como se encuentra en las repeticiones terminales largas en la región U3 de HTLV-I y HTLV-II, pero se identificó una proteína activadora-1 (AP-1) en la posición 58 de las LTR(43).

Además el HTLV-III presenta un total de cuatro marcos de lectura (ORFs I a IV) que codifican proteínas reguladoras, ubicados en la porción 3´ del genoma viral, los ORF se producen por uno o más cambios de marcos ribosómicos sucesivos, se encuentra en la cadena antisentido un potencial de marco de lectura abierto (ORF) denominado APH-3, y contiene un dominio de cremallera de leucina básica presente en HBZ(41), los ORFs de HTLV-III codifican proteínas de 96, 122, 72, y 118aa de longitud(44).

En la región adicional pX se encuentran las proteínas reguladoras Rex y Tax-3, esta última preserva los motivos funcionales importantes para la expresión génica viral y la proliferación de células T, como son la señal de localización nuclear, el dominio de unión a CREB dentro de su extremo N-terminal, la presencia de un motivo de unión PDZ en la región C-terminal, siendo este importante para la transducción y transformación de señales celulares, e igualmente conserva dos regiones de motivo tipo cremallera de leucina que son necesarias para la dimerización de proteínas y la unión de factores celulares(44).

#### **HTLV- IV:**

No se encuentra relacionado a algún tipo de STLV, tiene un genoma con una longitud de 8791pb(45), el tamaño de las proteínas estructurales y específicas son: Gag tiene 424aa, Env 485 aa, proteína de superficie 307aa y la proteína de transmembrana 178aa; se considera que el HTLV-IV tiene varias similitudes genómicas con HTLV-III, debido a que conserva las proteínas enzimáticas, reguladoras, estructurales y motivos reguladores. 5´LTR-gag-pro-pol-env-pX-LTR3´, además de no contar con un tercer elemento de transcripción de 21bp(43).

A diferencia, que este tipo de virus linfotrópico T humano, muestra un total de cinco marcos de lectura abierta (ORFs I-V), y en la cadena antisentido un potencial de marco de lectura abierto (ORF) denominado APH-4, el cual tiene un dominio de cremallera de leucina básica presente en HBZ, que desempeña un papel en la replicación viral y la oncogénesis en la cadena complementaria de HTLV-4, estos ORFs codifican proteínas de 101, 161, 99, 133, y 115 aa de longitud(45).

Al igual que en los otros tipos de HTLV, en la región pX se encuentran las proteínas reguladoras Rex y en este caso Tax-4, que contiene el dominio de unión a CREB, una señal de localización nuclear, pero carece de la presencia de un motivo de unión PDZ, lo que hace que no pueda interactuar con otros factores(43)(45).

### **3.3 ESTRUCTURA DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO**

El genoma del HTLV está organizado por dos cadenas simples de ARN con polaridad positiva, compuesto por nucleótidos con dos repeticiones terminales largas (LTR), que están divididas en tres regiones (U3, R, U5)(34), que funcionan como promotor y potenciador viral para iniciar la transcripción del ARN, en los extremos 5' y 3'(41). Su estructura es un arreglo de genes 5´LTR-gag-pro-pol-env-pX-3´LTR, estos genes codifican proteínas para el funcionamiento viral; Gag se encarga de codificar proteínas de nucleocápside, Pro codifica la enzima proteasa viral, Env codifica glicoproteínas de transmembrana (gp21) y superficie (gp46) y Pol codifica para la enzima reverso transcriptasa, integrasa, proteasa. Estas enzimas juegan un papel clave en la replicación del virus, la Reverso Transcriptasa genera ADN proviral procedente del ARN viral genómico tras la transmisión, la Integrasa viral es la que integra el ADN en el genoma del huésped y la Proteasa somete la partícula viral a un proceso de maduración para formar un virión(36).

### **3.3.1 PROTEÍNAS ESTRUCTURALES**

Este Retrovirus posee una estructura redondeada, la cual está protegida por una bicapa proteolipídica y una envoltura que posee glicoproteínas virales de transmembrana (gp21) y de superficie (gp46), la cápside tiene forma icosaédrica con un diámetro de 100 nm aproximadamente, que incluye proteínas de la matriz (p19), cápside (p24) y nucleocápside (p15)(36). Cabe destacar que estas proteínas o glicoproteínas poseen un papel importante en el proceso de la replicación del virus. La glicoproteína de transmembrana (gp21) participa en la fusión de membrana celular y envoltura lipídica viral, la glicoproteína de superficie (gp46) actúa con posibles receptores celulares (CD4, GLUT-1, HSPG, NRP1) fundamentales en la fusión del virus, y las proteínas (p15, p19, p24) tienen función estructural(36).

### **3.3.2 PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES**

El virus tiene una secuencia adicional pX que se ubica en el extremo 3', y codifica proteínas múltiples o reguladoras como Tax y Rex, usando marcos de lectura abiertos alternativos, por lo que se considera un sistema regulador único esencial para la replicación del HTLV.

La proteína reguladora Tax, cuya masa molecular es de 42 kDa(40), es la que activa e impulsa la transcripción viral, incluso potencia la transformación celular, inhibe el crecimiento celular anormal activando genes promotores del crecimiento, suprime la capacidad de reparación del ADN e inhibe las proteínas supresoras del crecimiento y tumores, por lo que se considera fundamental en la proliferación, supervivencia y oncogénesis en la carcinogénesis del HTLV(27)(46) .

La proteína reguladora Rex tiene una masa molecular de 27 kDa(40) , se caracteriza por ser un regulador post transcripcional, al ser esencial para el corte,

empalme y exportación del ARNm; cuando Rex se acumula en el núcleo, este reduce el ARNm viral del empalme, para que el ARNm empalmado individual (env) y el no empalmado (gag-pro-pol), se exporten desde el núcleo al citoplasma y de esta forma originar una traducción mejorada, además de producir y expresar proteínas enzimáticas y estructurales virales, generando como resultado una mejora en la replicación viral(47)(41).

Por otro lado, la proteína de factor de cremallera de leucina (HBZ): Es esencial para el mantenimiento, replicación, proliferación celular y transformación de células T, además de participar en la evasión inmunológica. y en la regulación de la transcripción de muchos genes(48).

### **3.4 EPIDEMIOLOGÍA EN COMUNIDADES COLOMBIANAS DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO I-II DURANTE EL PERÍODO 1980-2018:**

Se considera que en el mundo entre 15 y 20 millones de personas se encuentran infectados con HTLV-I y en Latinoamérica con una población de 359 millones se supone que tiene de 3.7 a 7.4 millones de infectados(49). En Colombia el HTLV I/II infecta entre el 0,2% - 10% de individuos específicamente mestizos, negros e indígenas de la costa sur del Pacífico (Nariño, Cauca, Valle del Cauca); además se ha reportado casos en poblaciones indígenas como Emberá y tribus como Camëntsá del Putumayo, Paeces del sur de los Andes y Wayuu de la Guajira(29).

Igualmente se han reportado varios casos de paraparesia espástica tropical (PET) y neoplasias linfoproliferativas en las diferentes regiones de Colombia, específicamente en municipios y ciudades como Tumaco, Timbiquí, Satinga, Guapi, Buenaventura, Puerto Tejada, Barbacoas, Pasto, Popayán, y Cali; pero en las regiones de los Llanos orientales, Orinoquia y Amazonia no se han reportado casos(8). Por otro lado, las tasas de seropositividad para donantes de sangre con HTLV I/II oscilan entre 0.2% y 0.8% en los bancos de sangre de la costa

Pacífica(24), a nivel global en los bancos de sangre del país las tasas de positividad del 2014 fueron de 41.4, en 2015 de 39.0 y en 2016 de 30,5 por cien mil donaciones(50).

El primer caso descrito en Colombia fue en 1981 por Zaninovic en el que se describe un paciente con paraparesia espástica tropical procedente del municipio de Tumaco ubicado en el departamento de Nariño, aunque este padecimiento principalmente se atribuyó a una Treponematosi, fue hasta 1988 que se asoció con HTLV-I. Posteriormente en 1991 en el Cauca se reportaron 2 casos de pacientes procedentes de Belalcázar Caldas con una mielopatía de evolución paulatina, fue el primer caso conocido en la población indígena(36).

Además se reportaron 7 casos de HTLV-I en Valle del Cauca, Nariño, Putumayo, Caribe y Risaralda entre los años 2010 y 2014, en 2013 se reportaron 3 casos por Ruiz y Ramírez en el municipio de Salahonda(36). Hasta 1999 la seroprevalencia global que existía en Colombia frente al HTLV era 0,45%, en áreas endémicas 0,37% y en áreas no endémicas era de 0,57%,(14).

### **3.4.1 EPIDEMIOLOGÍA EN COMUNIDADES VULNERABLES**

Teniendo en cuenta los modos de transmisión del HTLV I/II, la población más propensa a infectarse con HTLV I/II son las mujeres embarazadas (parto o lactancia materna), bebés, trabajadoras sexuales, donantes de sangre u órganos, comunidades étnicas y poblaciones que habitan en zonas endémicas(51).

En Colombia se han registrado y publicado casos de donantes de sangre, comunidades indígenas y población que se encuentra en áreas endémicas. Por lo que el HTLV-I se detectó primero en una población situada en el sur del país en los Andes, en cuanto al HTLV-II ha sido identificado en poblaciones indígenas como el grupo Guahibo que habita en los Llanos del Orinoco entre los ríos Arauca, Guaviare y Meta, el segundo grupo es el pueblo Wayuu que son aborígenes de la península de la Guajira y los Tunebos que habitan en los Andes nororientales

cerca de la Sierra Nevada del Cocuy, con unas tasas de prevalencia entre el 4,1% y 31,5%(28)

### **3.5 PATOGENIA DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO**

#### **3.5.1 RECEPTORES Y LÍNEAS CELULARES.**

El HTLV exhibe tropismo por células del sistema inmune como los linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+ también se ha demostrado que in vitro infecta células dendríticas, células endoteliales, células de la glía, células B, monocitos, células sinoviales y fibroblastos(32)(40).

En el ciclo de replicación del HTLV podemos distinguir 9 etapas como lo son la adsorción, penetración de la nucleocápside, liberación del genoma, transcripción reversa, inserción en el genoma de la célula huésped, transcripción, producción de proteínas, ensamblaje y maduración. La unión del virus a la célula huésped se da mediante receptores que permiten la entrada del material genético a la célula entre ellos encontramos la neuropilina-1(NRP-1), proteoglicanos de heparán de sulfato (HSPGs) y el transportador de glucosa 1(GLUT-1)(32)(28).

En los últimos años se han descrito varias líneas celulares utilizadas para la caracterización del HTLV que principalmente estaban destinadas a la producción de interleuquinas entre las líneas podemos destacar a HuT 102, también se cuenta con la línea celular MT2(41).

#### **3.5.2 ASPECTOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

Es importante relacionar el virus linfotrópico de células T humano I-II con las diferentes patologías que este produce en la población. El HTLV I-II es un virus neurotrópico por lo tanto el sistema nervioso y la piel, son afectados por tener el mismo origen embrionario(52), además es considerado el agente etiológico de la leucemia de células T del adulto, paraparesia espástica tropical (PET) y mielopatía asociada a HTLV-I; y asimismo se encuentran asociadas otras manifestaciones

clínicas de tipo neoplásicas y reactivas como leucemias, linfomas, nódulos, tumor, ulceración, síndrome de Sjögren, uveítis, tiroiditis, polimiositis y enfermedades oportunistas como hiperinfección por estrongiloidiasis, sarna costrosa, enfermedad de Hansen, entre otras.

#### - **LINFOMA/ LEUCEMIA DE CÉLULAS T DEL ADULTO:**

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA) es una neoplasia de linfocitos T maduros que se asocia al virus linfotrópico humano de células T de tipo I (HTLV-I). Es muy agresiva, con una corta sobrevida en la mayoría de los casos y es resistente a la quimioterapia. No produce lesiones características en la piel, donde suele simular linfomas cutáneos de células T (LCCT) u otras dermatosis(53)

La LLCTA fue subclasificada en 4 variantes según la Clasificación de Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008, las variantes son:

1. **Aguda:** Es la más agresiva y se caracteriza por presentar una marcada leucocitosis con linfocitos atípicos lesiones cutáneas (erupción eritematosa, nódulos o pápulas), síntomas constitucionales, linfadenopatía masiva sin afectación del mediastino, y hepatoesplenomegalia(54). Suele haber hipercalcemia y niveles altos de LDH. Puede haber complicaciones respiratorias secundarias a infiltración tumoral o infecciones oportunistas y sepsis(55)
2. **Linfomatosa:** También es agresiva, pero su característica más prominente es una marcada linfadenopatía sin leucemia. Tanto el compromiso cutáneo como la hipercalcemia son menos frecuentes(54)(56).
3. **Crónica:** Suele presentarse con erupciones cutáneas exfoliativas, leucocitosis menos prominente con linfocitosis absoluta, linfadenopatía de carácter leve e hipercalcemia(54).
4. **Quiescente:** Suele ser asintomática. Los pacientes suelen presentar un recuento normal de glóbulos blancos con menos del 5% de células neoplásicas circulantes y ausencia de hipercalcemia u organomegalia

asociadas. Al igual que ocurre con la variante crónica, el tipo quiescente acarrea un riesgo del 25% de pasar a la fase aguda(55).

**- LINFOMA HODGKIN (HL) Y NO HODGKIN (NHL):**

Surgen a partir de una lesión en el ADN de un linfocito progenitor. El daño al ADN es adquirido (ocurre después del nacimiento) más que heredado. El ADN alterado en un solo linfocito produce una transformación maligna. Esta transformación da como resultado la proliferación descontrolada y exagerada del linfocito. Estos linfocitos y las células formadas tienen una probabilidad mayor de lo normal de sobrevivir. La acumulación de esas células tiene como resultado masas tumorales que se ubican en los ganglios linfáticos y en otros lugares del cuerpo(3)(57).

**TABLA 2.** *Diferencias entre linfoma hodgkin y linfoma no hodgkin.*

<b>LINFOMA HODGKIN (HL)</b>	<b>LINFOMA NO HODGKIN (NHL)</b>
Se localiza en un solo grupo de ganglios axiales (cervicales, mediastínicos y paraaórticos).	Se localiza en diferentes ganglios periféricos.
Se disemina por contigüidad, siguiendo un orden previsto.	Se disemina de forma no predecible.
Rara vez presenta afección extraganglionar.	Es frecuente la afección extraganglionar.
Existen cuatro subtipos de linfoma de Hodgkin.	Existen treinta subtipos de linfoma no Hodgkin.
Es más común en personas entre los 16 y 35 años.	Es más común en personas mayores de 60 años, pero puede predominar en varones de edad entre 20 y 40 años.

### **- PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL (PET):**

Es una enfermedad progresiva del sistema nervioso que afecta a algunas personas (menos del 2%) que tienen una infección causada por un virus que se llama HTLV-I. Las señales y los síntomas varían, pero pueden incluir debilidad lentamente progresiva y espasticidad de una o ambas piernas, reflejos exagerados, contracciones musculares en el tobillo y dolor en la parte baja de la espalda. También puede haber dificultad para controlar la orina y cambios sensoriales menores, especialmente sensación de ardor o hormigueo y pérdida del sentido de la vibración(58).

### **- MIELOPATÍA ASOCIADA A HTLV:**

Proliferación espontánea que surge en los linfocitos T CD4+ y CD8+ infectados por el virus HTLV-I, los cuales, por razones desconocidas, atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y entran al sistema nervioso central, donde producen citocinas proinflamatorias como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , desencadenando un proceso inflamatorio que termina con la degeneración axomiélica en los cordones anterolaterales de la médula espinal torácica y/o lumbar. Además, se sugiere la existencia de antígenos virales similares a antígenos propios de las células gliales; como resultado, los linfocitos T infectados atraviesan la BHE, atacan las células gliales y producen una respuesta autoinmune con inflamación y daño en el sistema nervioso(58).

### **- OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL HTLV:**

- **Enfermedades neurológicas:** Enfermedad motoneuronal por HTLV-I, leptomeningitis neoplásica, polimiositis, neuritis óptica, parálisis facial, polineuropatías por HTLV-I, síndrome espinocerebeloso(59).

- **Enfermedades inflamatorias:**

1. **Uveítis asociada a HTLV-I:** La uveítis es un trastorno inflamatorio que afecta la vista y afecta los tejidos intraoculares y es la tercera causa de ceguera en los países desarrollados. La etiología de la uveítis se clasifica como infecciosa o no infecciosa y varía según los antecedentes genéticos de la población y la prevalencia del agente patógeno en el área(60).
2. **Síndrome de Sjögren:** Es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por un infiltrado inflamatorio a nivel de las glándulas exocrinas. Produce la destrucción de las glándulas exocrinas que conduce a un «síndrome seco», una combinación de ojo seco (xeroftalmía) y de boca seca (xerostomía). Pero el SS puede tener también manifestaciones clínicas extraglandulares (cutáneas, articulares, pulmonares, renales, gastrointestinales)(61).

Y otras como la tiroiditis, cistitis, alveolitis pulmonar linfocítica, artritis, linfadenitis, bronconeumopatía, queratitis crónica intersticial queratoconjuntivitis seca, epiescleritis(59).

- **Enfermedades cutáneas:**

1. **Dermatitis infecciosa:** Es una manifestación temprana de infección por HTLV-I en niños cuya forma de transmisión más importante es la vertical a través de la lactancia materna, por lo que clásicamente es descrita en niños entre 2-3 años y ocasionalmente en adultos, el 60% de los casos son de sexo femenino. Produce lesiones eccematosas húmedas en áreas intertriginosas, con colonización estafilocócica y pobre respuesta a los antibióticos(62).

**2. Sarna noruega o Escabiosis:** Es una infestación masiva de la piel por *Sarcoptes scabiei* variedad *hominis* evidenciándose hiperqueratosis en áreas de presión como codos, rodillas, plantas, palmas, nalgas, en áreas interdigitales, subungueales o en forma diseminada desde cuero cabelludo. La escabiosis puede ser asintomática o presentar prurito leve a diferencia de la acarosis común, está asociada principalmente al uso de corticosteroides, infección por el VIH y diabetes; un factor de riesgo importante para el desarrollo de la forma clínica de esta patología está asociado al HTLV-I(63).

Otras manifestaciones cutáneas como dermatitis seborreica, dermatofitosis, micosis superficial, ictiosis, xerosis, pitiriasis versicolor, eczema numular, escabiosis(59).

- **Enfermedades oportunistas:** Hiperinfección por estrongiloidiasis, sarna costrosa, enfermedad de Hansen, susceptibilidad aumentada a tuberculosis(59).

**TABLA 3.** *Manifestaciones clínicas del virus linfotrópico de células T humano.*

<b>Manifestaciones clínicas del Virus linfotrópico de células T humano</b>			
	HTLV-I	HTLV-II	HTLV III/IV
Bronquitis aguda		X	
Enfermedades cutáneas	X		
Estrongiloidiasis	X		
Infección tracto urinario		X	
Leucemia de células peludas		X	
Linfoma/ leucemia de células T adultas (ATLL)	X		
Mielopatía asociada a HTLV	X	X	
Neumonía		X	

Paraparesia espástica tropical	X	X	
Síndrome de Sjögren	X		
Uveítis asociada a HTLV	X		
<b>Nota:</b> El HTLV- 3 y 4 es asintomático.			

### 3.5.3 RESPUESTA INMUNOLÓGICA

El HTLV-I ha sido reconocido como el agente etiológico de dos enfermedades humanas específicas, aún se desconoce el rol etiopatogénico del HTLV-II. En relación con el tropismo viral, el HTLV-I infecta preferencialmente los linfocitos T CD4+ y el HTLV-II preferencialmente los LT CD8+, aunque también pueden ser detectados en otros tipos celulares (células dendríticas, monocitos, macrófagos, fibroblastos, linfocitos B).

El ciclo de replicación de los HTLVs incluye las siguientes etapas: adsorción, penetración de la nucleocápside, liberación del genoma, transcripción reversa, inserción en el genoma de la célula huésped, transcripción, producción de proteínas y genoma, ensamblaje, brotación y maduración. La adsorción ocurre a través de receptores de superficie celular que reconocen a las glicoproteínas de la envoltura viral, principalmente la gp46. Recientemente, se ha sugerido que el ingreso del HTLV-I a la célula se haya mediado por la formación de un complejo ternario sobre la superficie celular formado por las proteínas de envoltura del virus, GLUT-1, proteoglicanos de heparán sulfato (HSPGs) y neuropilina-1 (NRP-1) (12,13). Después de integrado como provirus al genoma celular, los HTLVs pueden multiplicarse mayoritariamente por expansión clonal de la célula huésped. Estos virus utilizan además la sinapsis viral, la cual implica un contacto célula-célula, con polarización del centro organizador de los microtúbulos y liberación direccional de viriones desde la célula infectada a la no infectada. A diferencia del

HIV que posee una variabilidad genómica importante, los HTLVs son relativamente estables. Esta escasa variabilidad genética se debe principalmente a la ausencia o baja frecuencia de ciclos replicativos utilizando la transcriptasa reversa viral, conocida por introducir mutaciones en alta frecuencia. Esta característica determina que la infectividad asociada a las partículas libres extracelulares sea muy baja colaborando con la persistencia de la infección en el organismo evadiendo la respuesta inmune del huésped. Una vez que ocurre la infección de una célula, se establece un delicado equilibrio de regulación de la expresión viral (en especial entre las proteínas Tax y HBZ), el cual es clave en el establecimiento de la persistencia viral.

Por un lado, en el organismo se monta una respuesta inmune celular específica estimulada en gran parte por epítopes presentes en Tax con la eliminación de células infectadas. Por otro lado, se ha demostrado que HBZ es una proteína inmunogénica para la cual el sistema inmune sería incapaz de montar una respuesta citotóxica específica eficiente. Es por ello, que se ha postulado un sistema de regulación Tax/HBZ en el cual Tax activa a HBZ y a la vez esta proteína, reprime los mecanismos de regulación de la transcripción mediados por Tax, impactando negativamente, incluyendo la expresión del gen tax. Este silenciamiento constituye una forma de escape a la respuesta inmune por parte de las células infectadas(34).

#### **3.5.4 FORMAS DE TRANSMISIÓN Y FACTORES DE RIESGO QUE GENERAN UNA ALTA PREVALENCIA DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO I-II.**

Las formas o mecanismos de transmisión del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) dentro de la investigación, es un eje central como referente teórico, pues se entiende que este permanece en grupos familiares y circunscrito a regiones por periodos prolongados de tiempo. Las rutas de transmisión más importantes del HTLV I-II son de madre a hijo, lactancia materna, relaciones

sexuales, el contacto con la sangre (transfusión o trasplantes de productos celulares contaminados) y por el intercambio de agujas o jeringas(64).

### **1. Vertical:**

La transmisión vertical de HTLV-I ocurre comúnmente a través de la lactancia materna, mientras que la infección transplacentaria e intraparto ha sido raramente reportada(51). Los factores de riesgo que favorecen la transmisión vertical de HTLV-I se pueden clasificar de la siguiente manera:

#### **• Factores asociados con la lactancia materna:**

- **Duración del periodo de lactancia:** El riesgo de infección aumenta entre más prolongada es la lactancia (> 6 meses produce más complicaciones). Un estudio realizado en Perú indica que el riesgo de transmisión de los que lactaron de 6 a 12 meses fue 5,7 veces respecto a los que lactaron menos de 6 meses, 15,1 veces para los que lactaron de 12 a 24 meses y 18,8 veces para los que lactaron más de 24 meses(51).

- **Carga proviral en leche materna y sangre periférica:** La carga del provirus del HTLV-I materno en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) es un factor predictivo independiente de la transmisión de madre a hijo, porque es probable que la carga de provirus en la sangre periférica sea un marcador indirecto y que la carga de provirus en la leche materna sería un determinante más crítico del riesgo de transmisión. En un estudio realizado en Jamaica, se demostró que la incidencia de infección se incrementó con la carga proviral en leche materna; así, con una carga proviral de menos de 0,18% se tuvo una incidencia de 4,7/1000 personas meses, mientras que con una carga proviral de más de 1,5% la incidencia aumentó a 28,7/1000 personas meses (65).

Y la carga proviral en sangre indica que una carga de menos de 2,0 log<sub>10</sub> copias/10<sup>5</sup> células o 0,1%, produce un riesgo insignificante, en cambio el riesgo aumenta exponencialmente cuando la carga es  $\geq 3,0$  log<sub>10</sub> copias/10<sup>5</sup> células o 1%(66)

- **Factores asociados con la infección por HTLV-1 en la madre:**

- **Condición clínica de la madre:** Gotuzzo et al. estudiaron la asociación entre algunas condiciones clínicas de la madre y la tasa de infección; encontró que los hijos de madre seropositivas y con infección con estrongiloidiasis tuvieron 11,5 veces más riesgo de infección que los hijos de madres seropositivas asintomáticas y que los hijos de madre con paraparesia espástica tropical tuvieron 8,3 veces más riesgo de infección que los hijos de madres asintomáticas(51).

- **Títulos elevados de anticuerpos anti- HTLV-1 en madres:** El riesgo de transmisión es insignificante cuando la madre tiene títulos de anticuerpo HTLV-1 de  $< 2,0 \log_{10}$ , pero el riesgo se incrementa exponencialmente cuando el título es  $\geq 2,0 \log_{10}$ . Los niveles de anticuerpos maternos de la transferencia pasiva disminuyen a los 11 meses en promedio, de modo que la lactancia materna de más de 12 meses produce incremento en el riesgo de transmisión a través de la leche materna(51).

## **2. Horizontal:**

Se ha asociado con relaciones sexuales no protegidas, elevado número de parejas sexuales, presencia de úlceras o laceraciones genitales y con el sexo transaccional(67).

El HTLV-I se transmite más eficazmente de hombres a mujeres que de mujeres a hombres. Las investigaciones realizadas en Japón durante un período de 10 años demostraron que la tasa de transmisión de HTLV-I de esposo a esposa fue de 60.8%, mientras que la tasa de transmisión de esposa a esposo fue de 0.4%. Otros autores consideran que el HTLV-I se transmite con 4 veces más eficiencia de hombre a mujer que en sentido contrario; esos reportes reafirman la idea de que la transmisión de este retrovirus ocurre fundamentalmente ligado a células portadoras del provirus(67).

Se consideran comportamientos de alto riesgo, relaciones sexuales sin protección, múltiples parejas, relaciones sexuales con usuarios de drogas inyectables, parejas

sexuales de áreas endémicas de HTLV, ciertas prácticas sexuales y antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual, enfermedades han sido identificados como factores de riesgo para la infección por HTLV. Además, la epidemiología de HTLV, particularmente su tendencia a ocurrir en grupos ha permitido la identificación de grupos que están en riesgo de exposición, incluidos los usuarios de drogas inyectables, trabajadores sexuales, hombres que participan en relaciones sexuales con otros hombres, parejas sexuales de portadores conocidos de HTLV, receptores de transfusiones de sangre en Brasil antes de noviembre de 1993 y en Colombia antes de 2014(51).

### **3. Parenteral:**

La transmisión parenteral se refiere a la transmisión del virus a través de la transfusión de sangre infectada de un donante con infección por HTLV-I a un receptor sano. Además, se debe considerar la transmisión a través de las donaciones de semen, tejidos u órganos, así como la exposición accidental a materiales de venopunción contaminados o uso de jeringas contaminadas(68).

Un estudio centinela en Japón mostró que 68% de los receptores de sangre, glóbulos rojos y plaquetas seroconvirtieron y tan sólo 0 a 1% de los receptores de plasma. Disminuye mucho la transmisión al usar glóbulos rojos desleucocitados.

Se han descritos casos de transmisión por compartir jeringas en personas drogadictas(69). Por lo general, el contagio se genera cuando una persona se inyecta drogas y comparte agujas u otros elementos usados para el consumo y cuando las drogas afectan la capacidad de juicio y la persona tiene relaciones sexuales sin protección con una pareja infectada(70).

De acuerdo con diversos estudios en poblaciones endémicas, la tasa total de transmisión vertical es mayor del 25 % y la transmisión durante la gestación o en el parto ocurre en menos del 5 % de los hijos de madres infectadas. Se calcula que el riesgo de infección del virus por transfusiones de sangre contaminada es

del 50 % al 70 %, y que disminuye cuando la sangre se mantiene almacenada por más de una semana(36).

### **3.6 DIAGNÓSTICO DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO**

Para la investigación, es importante comprender el diagnóstico, este se realiza mediante la detección de anticuerpos anti-HTLV-I/II en plasma por técnicas de tamizaje como ELISA, aglutinación de partículas de gelatina y quimioluminiscencia. Las muestras reactivas deben luego ser confirmadas por una técnica adicional aún más específica como puede ser el Western Blot (WB). En los casos indeterminados o HTLV sin tipificar por WB, se recomienda realizar una reacción en cadena de la polimerasa anidada (n-PCR) para confirmar la infección.

La Organización Mundial de la Salud considera que para que una muestra se considere positiva para anticuerpos anti HTLV-I debe presentar la banda específica correspondiente a las proteínas de los genes *env* como la *gp46* o *gp62/68* y algunas de las bandas de las proteínas de los genes *gag p19,p24* o *p53*(102).

#### **3.6.1 INMUNOENSAYOS**

##### **3.6.1.1 INMUNOENSAYOS ENZIMÁTICOS**

Detección inmunoenzimática cualitativa de anticuerpos contra los virus HTLV I–II, los cuales utilizan como fase sólida pocillos revestidos con antígenos recombinantes HTLV I y HTLV II. El conjugado utilizado consiste en una mezcla de anti - anticuerpos contra los antígenos HTLV I y HTLV II y una enzima en la mayoría de los casos peroxidasa. Si hay presencia de anticuerpo anti-HTLV I/II se forma un complejo antígeno anticuerpo al cual se pega el conjugado para luego ser detectado y medido colorimétricamente(10)(71).

### **3.6.1.2 ELISA**

Está diseñado para detectar anticuerpos tanto contra HTLV-I como contra HTLV-II. Consiste en que los pocillos de la policubeta están recubiertos con antígenos recombinantes y péptidos de los virus HTLV-I (recombinantes gp46, gp21 y p24) y HTLV-II (péptido correspondiente a gp46). La muestra diluida se incuba en los pocillos. Si los anticuerpos contra uno de los virus están presentes en la muestra, éstos se unen a los antígenos del pocillo. El material no unido es removido por lavado. En el paso siguiente se agrega el conjugado, que consiste en un anticuerpo monoclonal anti-IgG humana conjugado con peroxidasa. Este se une a los complejos antígeno-anticuerpo, formados previamente. El conjugado no unido se remueve por lavado. Posteriormente, se agrega una solución conteniendo tetrametilbencidina y peróxido de hidrógeno. Las muestras reactivas desarrollan color celeste que vira al amarillo cuando se detiene la reacción con ácido sulfúrico(72).

### **3.6.1.3 INMUNOFLUORESCENCIA**

Detectan anticuerpos totales empleando células linfoides infectadas con HTLV I-II y fijadas a una lámina de vidrio. Los anticuerpos contenidos en el suero del paciente infectado reaccionan con estas células, adhiriéndose, y se detectan por medio de una antiglobulina humana marcada con fluoresceína, llamada conjugado. La especificidad de la prueba se verifica utilizando simultáneamente como control células linfoides similares, pero sin infectar. Estas no deben reaccionar con el suero del paciente(73).

#### **3.6.1.4 INMUNOBLOT**

Son inmunoensayos enzimáticos en tira que permiten confirmar la presencia de anticuerpos contra el HTLV I – II, utilizando antígenos definidos derivados de proteínas víricas del HTLV I-II modificadas e inactivadas o proteínas desarrolladas mediante ingeniería genética. Los antígenos utilizados son proteínas recombinantes purificadas y fijadas sobre membranas de nylon o nitrocelulosa. Las secuencias seleccionadas permiten la detección de anticuerpos con una amplia especificidad para todos los antígenos conocidos del virus HTLV(10)(71).

#### **3.6.1.5. LIA**

Es un inmunoensayo comercial en línea con proteínas recombinantes y péptidos sintéticos de HTLV-I y HTLV-II adheridas en tiras de nitrocelulosa. Luego de la reacción con la muestra, se determina la presencia e intensidad de bandas de reactividad con los antígenos recombinantes(71).

#### **3.6.2 REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)**

Es una reacción enzimática in vitro utilizada para amplificar millones de veces una secuencia específica de ADN durante varios ciclos repetidos en los que la secuencia blanco es copiada fielmente. Para ello, la reacción aprovecha la actividad de la enzima ADN polimerasa que tiene la capacidad de sintetizar naturalmente el ADN en las células(74).

**HTLV ADN qPCR:** Para el estudio de búsqueda de HTLV-I se utilizaron partidores para el gen Tax. Estos son utilizados rutinariamente por el Laboratorio de Biología Molecular de la PUC para buscar HTLV-I en suero de pacientes afectados(75).

Se utiliza un método interno para medir la carga viral de HTLV-I/II en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) del paciente. Los cebadores son

específicos para el gen de impuesto HTLV-I y HTLV-II. El número de copias de ADN de HTLV-I o II y el número de copias del gen de la  $\beta$ -globina de cada muestra de ADN de PBMC extraído se cuantifican utilizando una PCR cuantitativa en tiempo real monitorizada por la incorporación de tinte SYBR Green I. El número de copias de HTLV-I/II se estima por interpolación a partir de curvas estándar y se expresa como copias de ADN de HTLV-I/II por 100 PBMC. Cuando el ADN extraído tiene el número de copias del gen de la  $\beta$ -globina apropiado pero no se amplifica el ADN de HTLV-I/II cuantificable utilizando la PCR en tiempo real, se realiza una PCR utilizando cebadores anidados específicos para HTLV-I o para HTLV-II). Los productos de PCR se detectan en un gel de agarosa(75)

**Tipificación HTLV por PCR:** Se realiza la amplificación por PCR de la secuencia del gen tributario del ADN de HTLV extraído de PBMC. La PCR se lleva a cabo utilizando cebadores externos genéricos en la primera ronda y cebadores internos discriminatorios en la segunda ronda. Los productos de PCR se detectan en un gel de agarosa. Los controles HTLV-I, HTLV-II y negativos se ejecutan en paralelo(75).

### **3.6.3 VACUNAS**

Es importante destacar que hasta la fecha no se ha creado una vacuna contra el virus linfotrópico de células T humano I-II.

En el 2003 se propuso desarrollar una vacuna peptídica derivada de la proteína reguladora Tax del HTLV-I. Basado en que los linfocitos T citotóxicos son fundamentales en la eliminación del virus y la estabilidad del HTLV-I(64).

Sin embargo, en el 2010 se encuentra que dicha vacuna no existe contra el HTLV-I(12). En el 2014 se trata de elaborar vacunas eficaces para el HTLV-I y algunos grupos de investigadores han trabajado arduamente en la elaboración de una vacuna, pero su labor ha sido infructuosa hasta el momento(76). En el 2017 se

propone que la vacuna de células dendríticas pulsadas con péptido Tax es una inmunoterapia prometedora por remisión de la enfermedad a los 2 meses y el mantenimiento hasta los 2 años(77).

### **Desarrollar vacunas preventivas y terapéuticas:**

En principio, no hay un problema importante que impida el desarrollo de una vacuna preventiva convencional para el HTLV-1

- La infección por HTLV-1 provoca respuestas humorales y citotóxicas vigorosas que restringen la replicación viral.
- Los antígenos de la subunidad son inmunogénicos y protegen contra infecciones.
- Los antígenos recombinantes purificados pueden producirse fácilmente por métodos convencionales, y
- La variación genética mundial de la secuencia viral es muy limitada.

Desafortunadamente, actualmente no hay ninguna vacuna disponible, probablemente debido al bajo interés de las compañías farmacéuticas asociadas en los mercados restringidos en los países industrializados. De hecho, la vacunación apuntaría principalmente a prevenir la transmisión de madre a hijo y entre parejas sexuales(78).

### **3.7 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PARA EL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO I-II**

Es importante conocer las diferentes terapias que se emplean para tratar el virus linfotrópico de células T humano I-II y las patologías que este origina. Como medida primaria está el tratamiento con diferentes fármacos (antiinflamatorios, antivirales, corticosteroides), que tienen múltiples mecanismos de acción que van dirigidos a la inducción de la apoptosis en células infectadas con el virus linfotrópico de células T humano; como otras medidas terapéuticas está la

quimioterapia, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas e inhibidores de la proteasa, todos teniendo como finalidad disminuir la carga proviral.

El tratamiento para el HTLV I-II se ha estructurado teniendo en cuenta tanto sus patologías (ATL/LLCTA, HAM/TSP), como el nivel de carga proviral. Pero a pesar de esto se han obtenido resultados insatisfactorios y no se ha establecido una terapia estándar, lo que se ha instaurado son recomendaciones de terapias de primera línea que son modificadas en cada uno de los países que presentan casos de HTLV I-II, a continuación se presentarán algunas de estas opciones(79):

**TABLA 4.** Recomendaciones de tratamientos para el HTLV I/II.

FÁRMACOS		
Antiinflamatorios	Zidovudina, lamivudina, raltegravir.	Inhibición de la replicación viral in vitro, in vivo no muestra reducción de la carga proviral(46).
	Zidovudina/ Interferón- $\alpha$	Inhibición completa de la actividad de RT(80)
Corticosteroides orales e intravenosos	Prednisona, metilprednisolona.	Beneficios a corto plazo, cuando la inflamación predomina en la desmielinización(36).
	Ácido valproico.	Reducir la carga proviral y bloquear la expresión de HBZ, contrarrestando la estimulación de tax y con ello la replicación viral(36).
Interferones	Alfa y beta-1.	Tienen propiedades citostáticas y antivirales, y provocan una disminución de la carga del ADN proviral(80).
QUIMIOTERAPIA COMBINADA		
CHOP	ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona.	Presenta una respuesta primaria eficiente y por la urgencia de tratar a los pacientes que se presentan con frecuencia en condiciones
VCAP	vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.	
AMP	doxorubicina, ranimustine, y	

	<i>prednisona).</i>	<i>extremadamente pobres(78).</i>
VCEP	<i>vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona).</i>	
OTROS / EN ESTUDIO		
<b><i>Danazol, pentoxifilina, plasmaféresis, azatioprina, ciclosporina(46).</i></b>		
<b><i>Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas(62).</i></b>		
<b><i>Anticuerpo monoclonal anti-CCR4 mogamulizumab(46).</i></b>		
<b><i>Prosultiamina (derivada de la vitamina B1)(27).</i></b>		
<b><i>Proteasa del HTLV-1(79).</i></b>		

### **3.8 COINFECCIÓN DE VIH CON HTLV I-II MUNDIAL, AMÉRICA LATINA, COLOMBIA.**

Los retrovirus fueron los primeros virus que se identificaron y que se conocieron por afectar a los humanos(69). El virus de la inmunodeficiencia humana (tipos I y II) (VIH-I/II) es el responsable del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) conduce al desarrollo de la Leucemia del Adulto de Células T (ATL) y a la Mielopatía asociada al HTLV-I.

Ambos tipos de retrovirus tienen importantes diferencias en sus mecanismos de acción. Así mientras el HTLV-I/II infecta CD4 para el HTLV-I y CD8 para el HTLV-II, induce cambios en la regulación celular que pueden conducir a efectos oncogénicos, el VIH es un virus citopático que infecta CD4 y altera los mecanismos reguladores del sistema inmune. Los efectos patogénicos de la coinfección no son claros, sin embargo un efecto sinérgico de estos retrovirus ha sido demostrado in vitro, donde células infectadas por el HTLV-I/II son más susceptibles a la lisis por el VIH- I/ II(81)(82).

La coinfección de estos retrovirus es frecuente en grupos de alto riesgo, principalmente en trabajadoras sexuales, hombres homosexuales - bisexuales, personas con enfermedades de transmisión sexual, personas adictas a drogas por vía parenteral, inmigrantes de zonas endémicas y en prisiones(81). Los factores asociados con la coinfección son la edad avanzada, raza, etnias afroamericanas e historial de UDI(83).

La distribución geográfica de estos retrovirus es diferente. El VIH-I es una pandemia por lo que se encuentra presente a nivel mundial, el VIH-2 se encuentra principalmente en África Occidental, India y Portugal, aunque se han descrito casos prácticamente en todo el mundo. El HTLV-I es endémico en el sur de Japón, el Caribe, África ecuatorial y algunas regiones de Centroamérica y Sudamérica y el HTLV-II afecta tribus amerindias, regiones de Estados Unidos y adictos a drogas por vía parenteral, por lo que estos individuos por lo general presentan coinfección con VIH-I(82).

El VIH-1/HTLV-1 infecta individuos en América del Sur y África y el VIH-1 y HTLV-2 en los Estados Unidos y Europa. En Sudamérica la coinfección con VIH-1 y HTLV se encuentra en diferentes áreas de Brasil(84). En Colombia no se han reportado casos de coinfección entre HTLV y VIH.

## **4. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **4.1. POBLACIÓN**

La población o universo que hacen parte de esta investigación son aquellos artículos científicos e indexados Virus linfotrópico de células T humano I-II en Colombia, incluyendo resúmenes.

### **MUESTRA**

El estudio se fundamenta en 28 artículos científicos, los cuales cumplen las condiciones de inclusión o validez, dentro de esta muestra se incluyen artículos científicos, internacionales e indexados, publicados en español, en inglés y portugués.

### **CONDICIONES DE INCLUSIÓN**

- Los casos de HTLV I-II en Colombia registrados en artículos científicos y además las estadísticas brindadas por las instituciones encargadas de la vigilancia de salud pública en Colombia.
- La muestra seleccionada debe corresponder al periodo comprendido entre el año 1980 y 2018.
- Los documentos que presenten cuadro clínico por HTLV, PET/MAH y LLA.
- Publicaciones de co-infección de HTLV-I con infecciones bacterianas, parasitarias y/o víricas que tengan relación con el objeto de estudio.

## 4.2. HIPÓTESIS, VARIABLES, INDICADORES

HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES
La migración es un factor para la transmisión de HTLV I-II en Colombia.	Migración	Tasa de migración neta de Brasil a Colombia.
La lactancia materna es la ruta de transmisión madre e hijo más frecuente en Colombia.	Lactancia materna	Tasa de prevalencia
La práctica obligatoria de pruebas de tamizaje y confirmatorias para HTLV I-II reduce las tasas de transmisión por transfusiones sanguíneas.	Banco de sangre	Prevalencia Incidencia

## 4.3. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

### TÉCNICAS

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos LILACS, Pubmed, Scielo, Dialnet, Elsevier, y Revistas médicas como Colombia Médica, Biomédica, en los años 2018 y 2019, usando como palabras claves “HTLV”, “Colombia”, “PET/MAH”, “LLCTA”, “Bancos de sangre”, “Human retrovirus”, “epidemiología del HTLV I-II”, “epidemiología del HTLV en Colombia”, “prevalencia HTLV I-II en Colombia”, “prevalence of HTLV I-II”, “diagnóstico del HTLV”. El periodo de búsqueda se centra desde 1980 hasta el 2018 teniendo como finalidad observar el comportamiento del Virus linfotrópico de células T humano en Colombia; se incluyen artículos publicados en español, en inglés y portugués.

Además se obtienen datos adicionales a partir de boletines epidemiológicos de HTLV emitidos por el Instituto Nacional de Salud.

## INSTRUMENTOS

- Fichas de registro de datos
- Fichas de referencias electrónicas
- Bitácoras de búsqueda

## PROCEDIMIENTO

### **Selección de la población**

Se analizan todos los artículos que tengan relación con HTLV I-II, LLTA, PET/MAH, co-infección de HTLV con infecciones bacterianas y/o parasitarias, reportes de HTLV I-II en donantes de sangre encontrados en las bases de datos nombradas anteriormente que correspondan a los años comprendidos entre 1980 y 2018.

### **Selección de la muestra**

Una vez obtenida la población, se procede a la exclusión de artículos y/o documentos, ya fuera porque se encontrarán repetidos o porque la información que brindaba no iba acorde a nuestros intereses, en esta búsqueda se seleccionan 28 estudios de investigación epidemiológica y banco de sangre que cumplen con los requisitos o criterios de validez.

### **Análisis Estadísticos**

Las variables cuantitativas se presentan como media aritmética, rango y porcentajes.

La tasa de prevalencia se realiza como lo establece la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el número de casos existentes de la patología dividido por el número de personas de una población en un periodo determinado. Los datos se procesaron mediante el programa EXCEL.

## 5. RESULTADOS

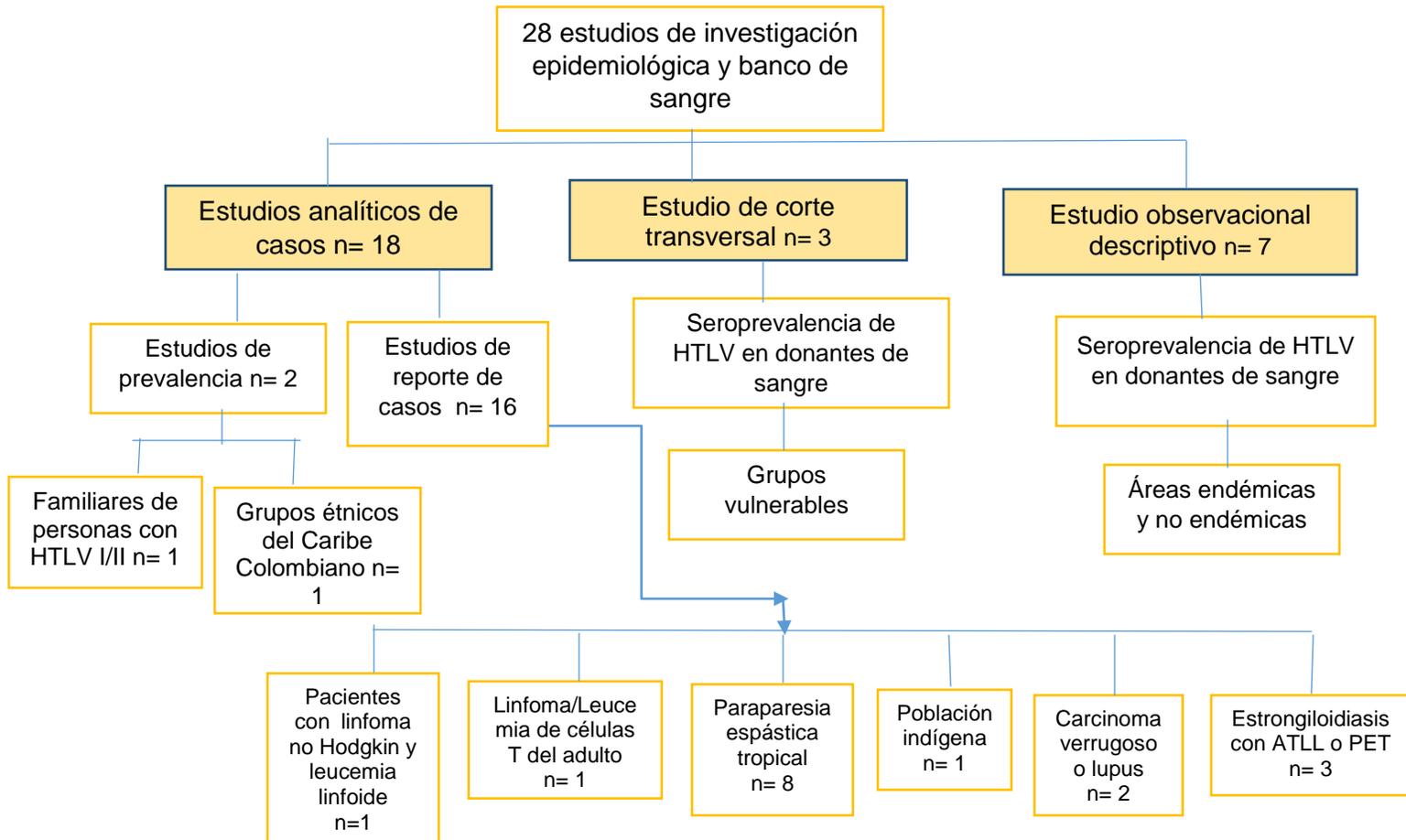
Utilizando los términos establecidos en la metodología, se identificaron (28) artículos en las diferentes bases de datos, se excluyeron los que se encontraban repetidos, y después de filtrar los estos y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fueron elegibles 28 artículos, debido a que cumplían con los objetivos de la presente investigación.

Teniendo en cuenta lo anterior los estudios analizados en la revisión incluyen 5'874.999 participantes, de los cuales 17.417 tienen serología positiva para HTLV-I/II, los artículos que solo exponen el período estudiado presentan un total de 58 casos.

### **Búsqueda en bases de datos y revistas médicas:**

Los artículos revisados se publicaron entre 1985-2018 en Colombia. Se analizaron 28 estudios de investigación epidemiológica y banco de sangre, de estos 18 son estudios analíticos de casos (prevalencia o reporte de casos), la población examinada se dividió teniendo en cuenta los casos de Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL), paraparesia espástica tropical (PET), linfoma no Hodgkin y leucemia linfoide, carcinoma verrugoso, estrongiloidiasis, población indígena, familiares de personas con HTLV I/II y donantes de sangre (Figura 1). En esta búsqueda se encontró un trabajo de investigación que no hace parte de las bases de datos anteriormente nombradas, es una tesis para optar el título de magister en salud pública, en el que se determinó los factores asociados a la seropositividad para virus Linfotrópico de células T humanas tipo I y II y otros marcadores serológicos en donantes de sangre de un hemocentro en Cartagena-Colombia.

**FIGURA 1.** Estudios epidemiológicos sobre HTLV I/II en Colombia, diseño y población estudiada, según búsqueda en bases de datos.



## Epidemiología y reportes de casos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia

En la búsqueda ejecutada no se encontró trabajos de investigación en población general de Colombia, lo que indica una limitación en la presente investigación, por lo que esta se enfocó en grupos seleccionados tales como familiares de pacientes con HTLV, grupos poblaciones étnicos del caribe, comunidades indígenas del Amazonas, pacientes con paraparesia espástica tropical (PET) - leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) o estrongiloidiasis y otras patologías (Tabla 5).

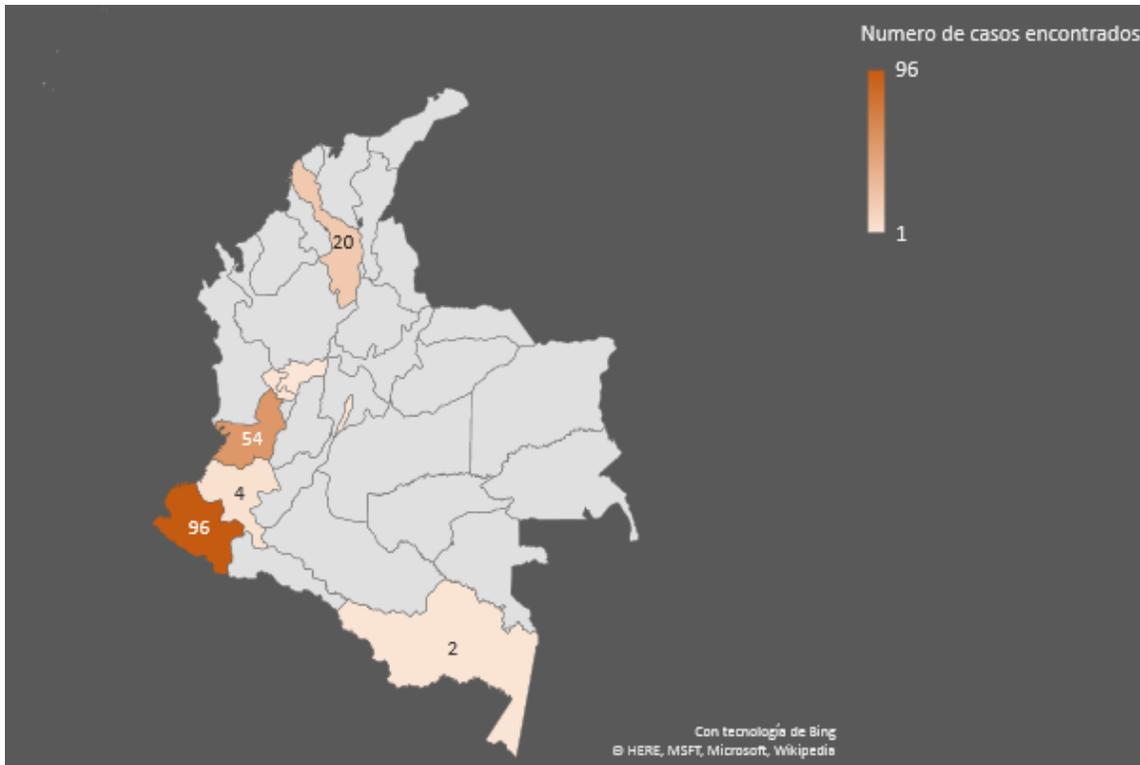
**TABLA 5.** Estudios de epidemiología y reportes de casos del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en Colombia.

Autor (año)	Grupo	Ubicación del Artículo	Lugar de estudio	Número de población estudiada	Número de casos encontrados	Prueba diagnóstica
(39)Blank A, et al. (1993)	Estrongiloidiasis y HTLV I/II	Lilacs	Cali	6	6	Elisa, WB, PA, IFI.
(85)Carrascal E, et al. (2004)	Pacientes con linfoma Hodgkin y leucemia linfoide	Colombia Médica	Cali	Pacientes con LNH Y LL entre 1987 y 1996	23	PCR
(86)Castillo SL, et al. (2018)	Paciente con lupus eritematoso subagudo.	Pubmed	Cali	1	1	WB
(2)Céspedes V, et al. (2017)	Pacientes con ATLL confirmado.	Elsevier	Cali	12	12	Citometría de flujo
(87)Domínguez MC, et al. (2015)	Familiares de personas con HTLV.	Biomédica	Tumaco	212	46	PCR
(88)Egea E, et al. (1999)	Grupos étnicos del Caribe Colombiano.	Colombia Médica	Caribe	1577	7	PA, microelisa, WB
(89)Guevara GM, et al. (2005)	Paciente con PET estrongiloid.	Colombia Médica	Manizales	1	1	Serología
(25)Medina EA, et al. (2013)	Pacientes con ATLL estrongiloid.	Biomédica	Bogotá	2	2	Elisa, WB

(90)Ortiz M, et al. (2017)	Pacientes PET	con	Scielo	Popayán	1	1	Elisa
(91)Perea A, et al. (2013)	Pacientes PET/MAH	con	Dialnet	Pacífico	3	3	Elisa
(92)Poveda RJ, et al. (2012)	Casos PET/MAH.	de	Elsevier	Cartagena	1829	20	Elisa, WB
(15)Román GC, et al. (1985)	Casos PET/MAH.	de	Pubmed	Tumaco	Casos documentados hasta 1985	50	Elisa, WB
(59)Rosero FS, et al. (2010)	Paciente PET.	con	Colombia Médica	Pereira	1	1	Serología
(91)Ruiz AA, et al. (2013)	Pacientes PET.	con	Biomédica	Cauca	Pacientes con sospecha de PET (2011-2012)	3	Serología – WB
(59)Solarte F, et al. (2010)	Paciente PET	con	Dialnet	Pereira	1	1	Ac HTLV.
(77)Valencia GM, et al. (2017)	Paciente carcinoma verrugoso.	con	Colombia Médica	Cali	1	1	Elisa
(24)Zamora T, et al. (1990)	Indígenas de la región Amazónica.	de la	Pubmed	Amazonas	171	2	PA, IF, WB
(8)Zaninovic V, et al. (1999)	Pacientes PET.	con	Colombia Médica	Cali	205	11	PA, Elisa

ATLL: Linfoma/ leucemia de células T del adulto. IF: Inmunofluorescencia. IFI: Inmunofluorescencia indirecta. LN/LL: Linfoma no hodgkin y leucemia linfoide. PA: Aglutinación pasiva. PET/MAH: Paraparesia espástica tropical/Mielopatía asociada a HTLV. WB: Western Blot.

**GRÁFICA 1.** Distribución por departamentos de estudios de epidemiología y reporte de casos del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en Colombia.



En la gráfica 1 en el mapa de Colombia se muestra que los departamentos en donde se reportan más casos son en el departamento de Nariño y el departamento del Valle del cauca que se encuentran por encima de los 50 casos reportados.

### **Seroprevalencia del virus linfotrópico de células T humano I-II en banco de sangre en Colombia**

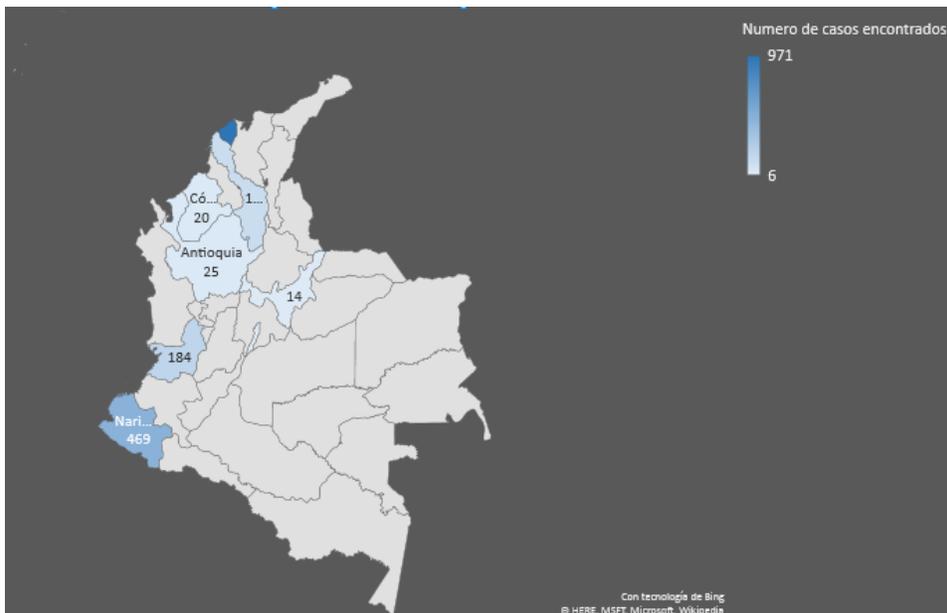
Los estudios se realizaron en donantes de sangre en áreas endémicas y no endémicas. En los 10 artículos (Tabla 6) se obtuvo un total de 5.870.976 muestras estudiadas, en las que 17.302 fueron positivas en el tamizaje del virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV I/II).

**TABLA 6.** Estudios de seroprevalencia del Virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en bancos de sangre en Colombia.

Autor (año)	Grupo	Ubicación del artículo	Lugar de estudio	Número de población estudiada	Número de casos encontrados (tamizaje)	Prueba diagnóstica
(93)Alfonso MI, et al. (2016)	Donantes de sangre	SciELO	Boyacá	48.782	14	Quimioluminiscencia, Inmunoblot
(94)Bonfante ZM. (2012)	Donantes hemocentro Caribe	Tesis UN MSM	Cartagena	3.867	120	Elisa, WB
(11)Bermúdez MI, et al. (2016)	Donantes de sangre.	Biomédica	Colombia	5.105.159	15480	Inmunoblot
(14)Bermúdez HC, et al. (2014)	Donantes voluntarios de sangre.	Colombia médica	Barranquilla	585.486	971	Elisa, WB
(10)Cortés AB, et al. (1999)	Donantes de sangre en áreas endémicas y no endémicas.	Colombia Médica	Colombia	2.854	13	Elisa, WB
(76)Macía C, et al. (2016)	Donantes con prueba reactiva para Ac IgG anti HTLV I-II.	Biomédica	Cali	77.117	184	Tamización CMIA, WB
(95)Muñoz M, et al. (2018)	Donantes de sangre.	Biomédica	Medellín	14.423	25	Inmunoblot, Elisa.
(96)Nieto O, et al. (2007)	Donantes de sangre	Revista Salud Pública	Bogotá	8.913	6	Elisa, WB
(97)Quintana M, et al. (2004)	Donantes de sangre	Colombia Médica	Córdoba	962	20	Elisa, PCR, WB
(98)Trujillo JM, et al. (2009)	Seroprevalencia y cofactores HTLV I/II	Pubmed	Tumaco	23.413	469	Elisa

PET: Paraparesia espástica tropical. PA: Aglutinación pasiva. WB: Western Blot. CMIA: Inmunoensayo de micropartículas de quimioluminiscencia.

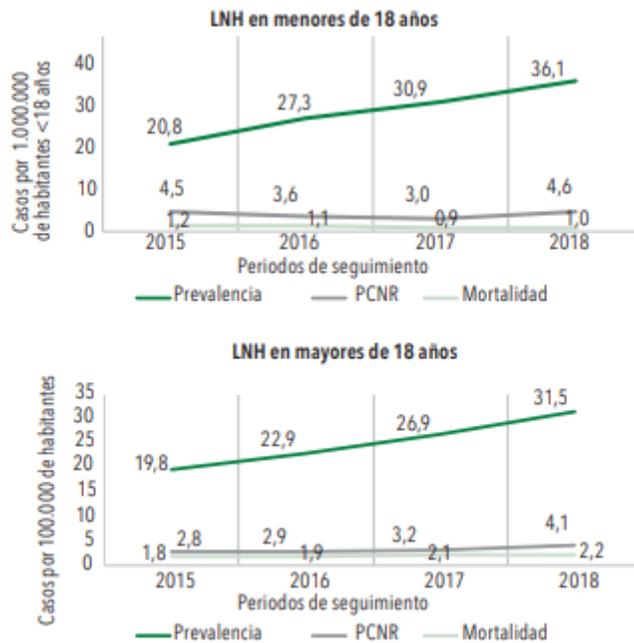
**GRÁFICA 2.** Distribución por departamentos de estudios de seroprevalencia del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en bancos de sangre en Colombia.



En la gráfica 2 en el mapa de Colombia se muestra que los departamentos que presentan una tonalidad de azul más oscura son los lugares donde se han reportado más casos de HTLV I-II correspondiente a los bancos de sangre en Colombia.

**FIGURA 2.** Prevalencia, PCNR y mortalidad del Linfoma no Hodgkin 2015-2018

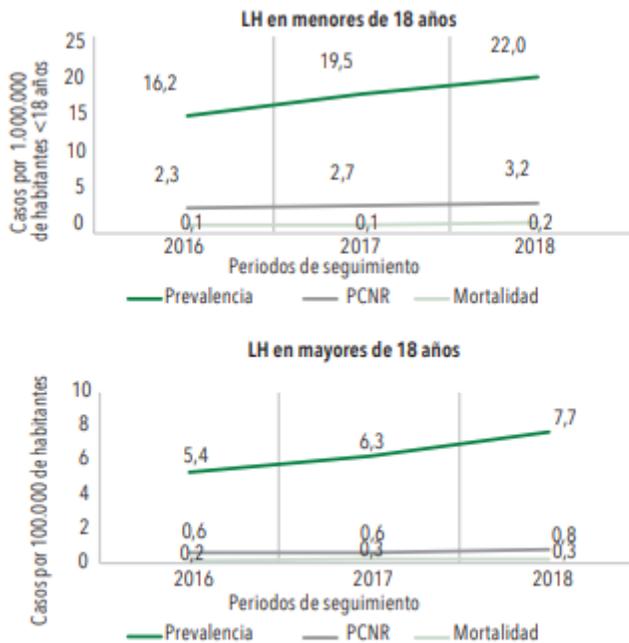
**Figura.1** Prevalencia, PCNR y mortalidad del LNH 2015-2018



PCNR: Proporción de casos nuevos por cada 100.000 habitantes. Fuente: Cuenta de alto Costo

Cuenta de Alto Costo. Día mundial de los Linfomas en Colombia [Internet]. 2018 [citado 25 abril 2020]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/fact-sheet-dia-mundial-de-los-linfomas-en-colombia/>

**FIGURA 3.** Prevalencia, PCNR y mortalidad del Linfoma Hodgkin 2015-2018



PCNR: Proporción de casos nuevos por cada 100.000 habitantes. Fuente: Cuenta de alto Costo

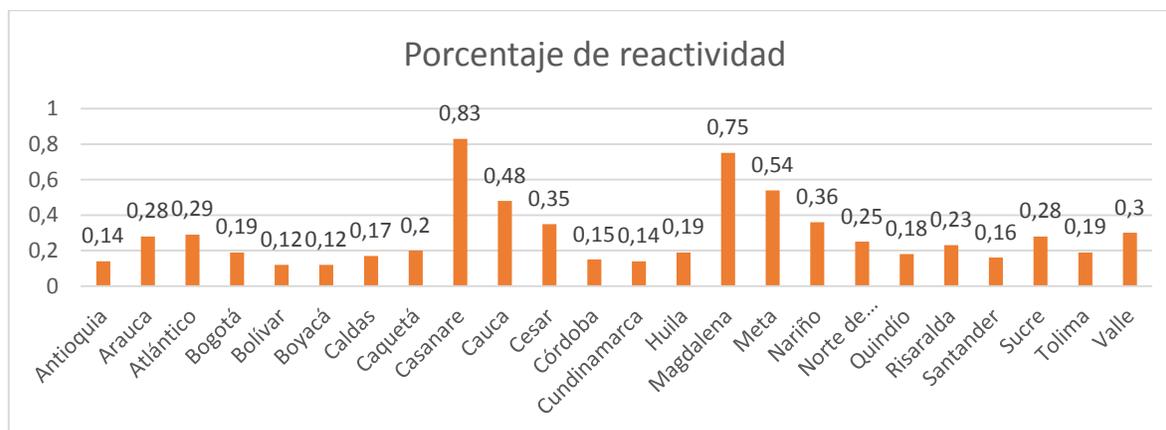
Cuenta de Alto Costo. Día mundial de los Linfomas en Colombia [Internet]. 2018 [citado 25 abril 2020]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/fact-sheet-dia-mundial-de-los-linfomas-en-colombia/>

**TABLA 7.** Distribución de la población con HTLV I/II por género.

Género	Número	Porcentaje
Hombres	723	49,5%
Mujeres	736	50,4%
Total	1.459	100%

En la tabla 7 se expone la distribución de la población con HTLV I/II por género de los estudios presentados anteriormente de epidemiología - reportes de casos y seroprevalencia del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en Colombia (tabla 5 y 6).

**GRÁFICA 3.** Porcentaje de reactividad a partir de sangre total, Colombia 2017 del virus linfotrópico de células T humana I/II



**Notificación del virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV I/II) en bancos de sangre en Colombia durante el periodo de 2014-2016**

La notificación del HTLV I/II en Colombia se estableció de manera obligatoria según lo implantado en la Resolución 000437 de 2014, por esta razón se presentan los resultados obtenidos de informes publicados por el Instituto Nacional

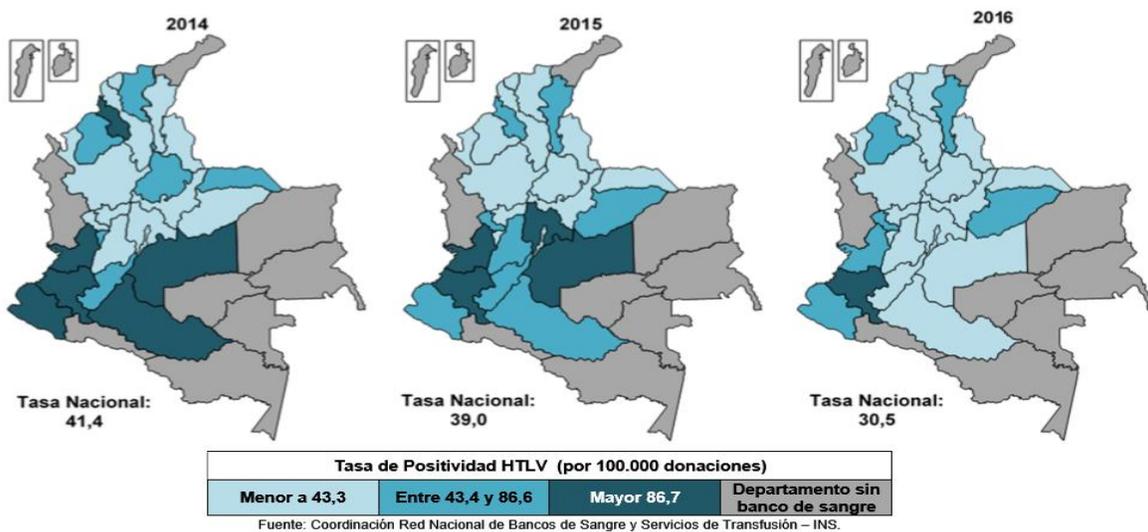
de Salud (INS) de los años 2014 – 2016 (tabla 5), dado a que aún no se encuentran disponibles los “ informes proceso de confirmación, asesoría y canalización de donantes de sangre con resultados reactivos para marcadores infecciosos en bancos de sangre Colombia ” de los años 2017 y 2018.

**TABLA 8.** *Tasa de positividad para HTLV I/II por 100.000 donaciones Colombia 2014-2016.*

Año	Resultados Positivos	Departamentos con tasa de positividad elevada
2014	44	Caquetá, Cauca, Meta, Nariño, Valle del Cauca.
2015	39	Bogotá, Cauca, Meta, Valle del Cauca.
2016	30	Cauca.

En la tabla 8 se muestra la tasa de positividad para HTLV I/II por 100.000 donaciones en Colombia durante el periodo 2014-2016, y los departamentos con mayor, media y baja tasa de positividad (gráfica 1).

**GRÁFICA 4.** Dinámica en la tasa de positividad para HTLV por cien mil donaciones, Colombia 2014-2016(50).



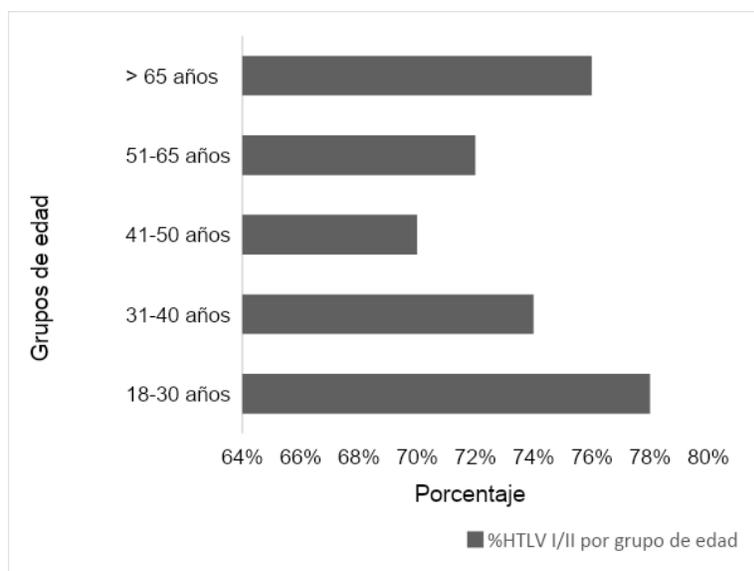
*Informe acerca de los procesos de confirmación, asesoría y canalización de donantes de sangre con resultados reactivos para marcadores infecciosos en bancos de sangre en Colombia durante 2016. [Internet]. 2018 [citado el 25 de Abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/informe-nacional-pruebas-confirmatorias-2016.pdf#search=htlv>*

**TABLA 9.** Distribución de donantes de sangre con HTLV I/II por género 2015-2016.

Género	2015	2016
	%	%
Hombres	0,87%	2.5%
Mujeres	2,31%	2.5%
Total	3,18%	5%

Los informes del Instituto Nacional de Salud del 2015 – 2016 reportaron el total de donantes positivos de HTLV I/II en función del sexo en Colombia.

**FIGURA 4.** Proporción por grupo de edad de donantes positivos de HTLV I/II Colombia 2015.



**TABLA 10.** Entidades de referencia para casos de HTLV I-II, Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada a HTLV y Leucemia de células T adulto en Colombia.

ENTIDAD	CANAL	PETICIÓN	RESPUESTA	RESPONSABLE
Ministerio de salud y protección social.	Petición escrita	Datos epidemiológicos de HTLV en Colombia desde 1980 hasta 2018.	Remisión al Instituto Nacional de Salud.	Área de epidemiología.
Instituto Nacional de Salud.	Petición escrita	Datos epidemiológicos de HTLV en Colombia y en bancos de sangre desde 1980 hasta 2018.	Boletines epidemiológicos	Área de PQRSD
Clínica Oncológica San Diego	Petición verbal	Historia de pacientes adultos con Leucemia y linfomas.	No se proporcionó información alguna.	
Instituto de Cancerología.	Petición verbal	Historia de pacientes adultos con Leucemia y linfomas.	No se proporcionó información alguna.	

## 6. DISCUSIÓN

El Virus linfotrópico de células T humano - I (HTLV I) es un virus ampliamente distribuido que presenta alta endemicidad (11- 20 millones) en África Subsahariana, América del Sur, Sudoeste de Japón, el Caribe, Medio Oriente y con focos en Melanesia. El HTLV-II se encuentra estrechamente relacionado con las poblaciones amerindias, regiones de Estados Unidos y adictos a drogas por vía parenteral por lo que se encuentra en países de Europa y África(82). El HTLV III/IV se descubrió en cazadores de primates en Camerún y hasta la fecha es el único lugar donde se han reportado casos(43), razón por la cual no se incluyen en la presente investigación.

En el mundo, entre 11 y 20 millones de personas se encuentran infectadas con HTLV-I. Latinoamérica con una población de 359 millones presenta entre 3.7 a 7.4 millones de infectados. En la búsqueda epidemiológica ejecutada que se realizó para la presente investigación se mostraron estudios, reportes de casos, artículos de seroprevalencia en donantes de sangre para el HTLV I/II, e informes del Instituto Nacional de Salud en diferentes grupos poblaciones del territorio colombiano (tabla 5 y 6).

En la tabla 5 durante el período propuesto (1985-2018), se estudió un total de 4.023 personas de las cuales el 2,85% (n=115) presentaron infección con HTLV I/II, de este porcentaje el 0,024% (n=1) presenta coinfección con carcinoma verrugoso, el 0,024% (n=1) paciente con lupus eritematoso subagudo, el 0,21% (n=9) hiperinfección de *Strongyloides stercoralis* con HTLV I/II, el 0,34% (n=12) pacientes con ATLL, el 1,9% (n=37) se asocia con paraparesia espástica tropical, el 0,17% (n=7) pertenece a grupos poblacionales étnicos del caribe, el 0,049% (n=2) pertenece a comunidades indígenas del Amazonas y el 1,14% (n=46) familiares de personas con HTLV I/II.

Teniendo en cuenta lo anterior, y los casos reportados de HTLV I/II en los 18 artículos (n=191), la tasa más alta de HTLV I/II proceden de la región Pacífica, específicamente de los departamentos de Cauca - Nariño - Valle del Cauca (82,2%) (n=157), seguida de la región Caribe (14,1%) (n=27) y Andina (2,61%)(n=5), la tasa más baja fue en la región Amazónica (1,04%)(n=2) en habitantes de comunidades indígenas (gráfica 1). Así mismo la mayor tasa de casos de paraparesia espástica tropical y leucemia/linfoma de células T del adulto se reportaron en la región Pacífica. En el estudio que informaron la mayor cantidad de casos de PET fue realizado por la revista biomédica Annals of NEUROLOGY hasta el año 1985 en el Pacífico, en este estudio, se notificaron 50 casos, el primer caso documentado comenzó en 1952, seguido de cuatro casos que se registraron entre 1971-1980(15) ;esto podría dar razón a la teoría de la migración desde el continente de Africano ya que las personas que se encuentran en la región pacífica tienen ancestros de origen negro que migraron como esclavos al continente Americano y se situaron en los palenques que se encontraban en la región Pacífica.

Por otro lado, los estudios de seroprevalencia del virus linfotrópico de células T humano I-II en banco de sangre en Colombia, se realizaron en donantes de sangre en áreas endémicas y no endémicas. En los artículos (Tabla 6) se obtuvo un total de 5.870.976 muestras estudiadas, en las que 0,29% (n=17.302) fueron positivas en el tamizaje del HTLV I/II. En un artículo se recolectaron muestras en 21 bancos de sangre, de las cuales el 0,45% presentaron infección con HTLV I/II y de este el 0,37% se encontraron en áreas endémicas (Popayán, Buenaventura, Pasto, Ipiales, Tumaco); en la capital de Colombia, la cruz roja de Bogotá reportaron una prevalencia de 0,96%, de igual manera indicaron que el HTLV I/II infecta de 0.2% a 10% de individuos en los mestizos, negros e indígenas de la costa sur del Pacífico y las tasas de seropositividad oscilan entre 0.2% y 0.8% para los donantes en los bancos de sangre de la costa pacífica(10). Así mismo, en estos artículos se observaron que con el incremento paulatino de la tamización se genera una reducción de unidades potencialmente infectantes (11).

El estudio que informa la mayor cantidad de casos de HTLV I/II en Colombia lo realizaron con el apoyo del Instituto Nacional de Salud en el período de 2001-2014, en el que las muestras reactivas de HTLV I/II detectaron el mayor porcentaje en la región Pacífica (7,52%), seguida de la Caribe (3,53%), la Andina (3,08%), la Orinoquia (1,27%), y la Amazonia (0,20%); siendo Chocó el departamento con mayor reactividad, al presentar 19,3% de unidades tamizadas y 6,28% unidades reactivas(11). En un estudio realizado en el 2014-2015 se encuentra una seroprevalencia de los virus HTLV de los tipos I y II de 0,06 % (0,05 % y 0,01 %, respectivamente). Además, en la ciudad de Bogotá observaron una tendencia al aumento de la prevalencia de HTLV I/II entre 2010 (0,23 %) y 2011 (0,24 %) (96);lo cual nos lleva a pensar en que puede ser causa del gran desplazamiento que se ha presentado en los últimos años siendo como punto principal la capital de la república.

La prevalencia global fue compilada de los artículos que se presentaron en la tabla 5 y 6, exceptuando aquellos que no definen la cantidad de muestras y los reportes de casos. Por consiguiente, la prevalencia total en grupos seleccionados de población general fue de 0,29%.

Las prevalencias más altas en estos grupos seleccionados de población general se observaron en familiares de personas con HTLV I/II en Tumaco (87), seguido de casos de PET en Cali y donantes del hemocentro Caribe (94). En estos casos, la frecuencia de la infección varía entre 21,6% - 3,1%.

Una menor prevalencia fue reportada en donantes de sangre en ciudades como Barranquilla, Bogotá, Boyacá, Córdoba, Medellín 0,03% - 0,16%, donantes de sangre que residen en áreas endémicas y no endémicas 0,45%(10) y el estudio realizado en grupos étnicos del Caribe reporta una prevalencia de 0,45% (88)(figura 2), Como lo dicen varios estudios la Región Pacífica y Andina son las regiones que representan mayor reactividad en las pruebas , sin embargo en

zonas que no son endémicas en nuestro país también se revelan prevalencias que pueden ser debido a las grandes movilizaciones de las poblaciones alrededor del país.

Teniendo en cuenta la distribución de la población con HTLV I/II por género, de las tablas 5 y 6 (tabla 7), y acorde a los resultados se observa que la mayor concentración de los datos se encuentra en el género femenino con una representación de 736 individuos (50,4%); y la población masculina presenta 723 hombres (49,5%) con HTLV I/II. Los resultados de la distribución de donantes de sangre con HTLV I/II por género 2015-2016, evidencian que en el 2015 el género femenino presentó mayor cantidad de casos (2,31%). En la población masculina se presentó (0,87%) de individuos infectados (50) (tabla 9). Corroborando esto, Gotuzzo(35), demuestra que la prevalencia de la infección por HTLV-I en mujeres es elevada y existen diferentes factores que contribuyen a que esta estadística se comporte de esta manera, como la prostitución, violación, la violencia de género, procedimientos quirúrgicos y la posibilidad de transfusión de sangre durante el parto.

Sin embargo en un estudio llevado a cabo en donantes de sangre en el Hospital Central de Yaundé ubicado en Camerún, sus resultados obtenidos indican que el género no es un factor para la infección por HTLV-1(105), pero esto se puede deber a que en el estudio no mantuvieron una relación 1:1 o 1:2 en cuanto a la cantidad de donantes por género.

Además, en el “informe acerca de los procesos de confirmación, asesoría y canalización de donantes de sangre con resultados reactivos para marcadores infecciosos en bancos de sangre en Colombia durante 2016” del Instituto Nacional de Salud, se reporta la dinámica en la tasa nacional de positividad para HTLV por cien mil donaciones(50), Colombia en el 2014 informó una tasa de (41,1%) siendo los departamentos de Cauca, Valle del Cauca, Nariño, Meta, Caquetá y Sucre los de mayor afectación, en el 2015 la tasa fue de (39,0%) reportando Cauca, Valle del Cauca, Caquetá y Cundinamarca la mayor cantidad de casos y en el 2016 la

tasa fue de (30,5%) notificando Cauca con una tasa elevada; se evidencia la disminución de casos positivos con el paso de los años, pero que continúan presentes en la región Pacífica, específicamente en el Cauca con una tasa mayor a 86,7% (tabla 8).

Igualmente, la proporción por grupo de edad de donantes positivos de HTLV I/II Colombia en 2015, indica que las personas con mayor infección se encuentran entre 18-30 años presentando un 79% del virus y el grupo poblacional de 41–50 años mostró el valor más bajo con un porcentaje de 70%(50) (figura 3), con relación a esto un artículo presenta que por lo general el HTLV-I afecta personas mayores de 40 años, aunque se han reportado casos frecuentes desde los 20 años(36); debido a las prácticas de alto riesgo que en esta edad se presentan como las relaciones sexuales con múltiples parejas, las transfusiones sanguíneas y el uso compartido de jeringas con UDIs.

Es pertinente resaltar la importancia de los aspectos y manifestaciones clínicas que caracterizan al HTLV I/II, como se ha mencionado la paraparesia espástica tropical y la leucemia de células T adultas son las principales enfermedades asociadas al HTLV I/II, por lo que presentan una alta endemicidad (el 1,9% PET y 0,34% ATLL) en el territorio colombiano, específicamente en la región Pacífica. Por esta razón surge la necesidad de vigilancia de neurología para PET y ATLL en oncología, para tener un control tanto del virus como de las patologías a las que se encuentra asociado ya que además presentan una baja sobrevida de las personas que las padecen.

En el informe emitido por el CAC de 2015, la mayor concentración de casos de LNH se presentó entre las edades de 50 hasta 74 años representando el 55% de las personas afectadas por esta patología por otro lado las edades entre 18 y 19 años corresponden a menos del 1% del total de casos.

En el año 2017, las edades con mayor frecuencia para LNH fueron entre 60-64 años en las mujeres y 55-59 años para los hombres, mientras que el LH se concentraba en las edades desde los 15 hasta los 34 años de edad (104). En el informe del 2018, se reportaron 1.051 casos nuevos de LNH en la población adulta colombiana, en donde la edad media fue de 58 años. La frecuencia por sexo presento un ligero incremento en las mujeres más que en los hombres (103).

Como se ha mencionado, el HTLV I/II se encuentra asociado a múltiples patologías neurológicas, inflamatorias, oportunistas y cutáneas; como las dermatofitosis, micosis y escabiosis, pero en Colombia no se han correlacionado algunas de estas con el virus linfotrópico de células T humano I/II, por lo que es necesario resaltar la carencia de estudios de enfermedades cutáneas asociadas a HTLV I/II, y realizar un llamado de atención a la asociación colombiana de dermatología y cirugía dermatológica (AsoColDerma) para que realicen investigaciones donde se considere y evalúen las complicaciones de la coinfección virus-parásito y virus-hongo(63).

A continuación, se presenta la importancia de la transmisión y los factores de riesgo que se encuentran asociados al HTLV I/II. Como se ha mencionado anteriormente, este retrovirus se transmite por medio de linfocitos infectados. El principal medio de transmisión se encuentra asociado por vía vertical, transmisión perinatal (lactancia), vía horizontal y parenteral(59).

La transmisión por vía parenteral es un riesgo debido a que los consumidores de drogas se exponen a contraer o transmitir infecciones virales como VIH, hepatitis y HTLV I/II. Esto se debe a que los virus se transmiten por medio de la sangre y otros líquidos corporales(70). Por lo que es importante resaltar la falta de estudios y artículos reportados sobre HTLV I/II asociados con casos de consumidores de drogas en Colombia, debido a que el ministerio de salud reporta que, en el año 2013, 31.852 personas habrían consumido heroína alguna vez en la vida, 7.011 personas consumieron esta sustancia en el último año y 3.592 lo hicieron en el último mes, además alrededor de 110.000 personas se habrían inyectado drogas.

En este informe solo se tiene en cuenta y se reportan estadísticas y prevalencias del VIH, VHB, VHC asociadas al consumo de drogas por vía parenteral, dejando de lado la importancia que tiene el virus linfotrópico de células T humano I/II en la población colombiana(99).

Santos et al (106) en su estudio convoca la hipótesis en donde postula que la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) puede ser un factor de riesgo para HTLV ya que las transfusiones de sangre son frecuentes en los pacientes con esta enfermedad, de igual forma el HTLV puede ser un factor de riesgo ya que entre sus manifestaciones urológicas se encuentra la vejiga neurogénica que puede llevar a la insuficiencia renal postrenal.

Además es importante resaltar que en 1960 un grupo de hombres japoneses fue contratado para la zona bananera de Tumaco(100). En 1940, se registraron 198 inmigrantes japoneses en Colombia, mientras que, en 1960, se contaba a unos 176 individuos. Aunque los inmigrantes japoneses no dejaron huellas importantes en el orden nacional, a nivel local si dejaron su legado, como es el caso del departamento del Cauca y la Costa Atlántica, donde llegaron y establecieron una importante dinámica comercial pese a las limitaciones lingüísticas (101).

Este modelo de inmigrantes japoneses que se presentó en el siglo XX en Colombia es muy semejante al que se registró en Brasil en 1986, en el que el valor de las migraciones en la transmisión del HTLV I/II son un caso histórico por la movilidad de población de japoneses provenientes de Okinawa, los cuales residieron en la Ciudad de Campo Grande en la región Centro-Oeste de Brasil(7).

En el periodo de (1981-2013) no se generó ningún tipo de vigilancia contra este retrovirus, por lo que se presentaron casos en las diferentes regiones del país, debido a que no se realizaba ningún tipo de control para generar una disminución en la prevalencia del HTLV I/II. Desde la implementación de la normativa en el 2014, se puede comparar y se observa que con el paso de los años se genera una disminución de los casos de HTLV I/II, teniendo en cuenta que en el 2016 únicamente se reportaron casos de HTLV I/II en el departamento del Cauca; razón

por la cual se considera fundamental que se continúe con este control para vigilar constantemente el comportamiento del HTLV I/II en Colombia.

En febrero de 2014 decide establecerse la practica obligatoria de pruebas de anticuerpos contra el virus linfotropico de células T humano I/II en Colombia dado que un de las vías de transmisión es mediante la transfusión sanguínea, por eso se decida implementar una medida de control y de vigilancia pertinente.

Finalmente, para facilitar el desarrollo de la investigación, con el objetivo de profundizar los aspectos epidemiológicos que direccionan el proyecto de investigación, nos dirigimos a entidades de referencia para casos de HTLV I-II, PET/MAT y LLCA en Colombia, con la finalidad de obtener datos estadísticos que sustenten y argumenten el presente trabajo. En esta búsqueda, los resultados obtenidos por parte del Ministerio de salud y protección social fue la remisión al INS. En el Instituto Nacional de Salud se realizaron dos peticiones, la primera identificada con el número radicado 2487, se obtuvieron los boletines “informe acerca de los procesos de confirmación, asesoría y canalización de donantes de sangre con resultados reactivos para marcadores infecciosos en bancos de sangre en Colombia” del 2014-2015-2016, y la segunda identificada con el número radicado 2019-1415 “informo que este evento no se vigila en el Instituto Nacional de Salud”. Por otra parte, la Clínica Oncológica San Diego y el Instituto de Cancerología, no proporcionó información o respuesta (Tabla 10).

## 7. CONCLUSIONES

- Las patologías asociadas a HTLV como lo son LLTA y PET/MAH presentan alta endemicidad en el territorio Colombiano, sin embargo llama la atención la corta sobrevivencia de las personas que padecen estas enfermedades, a pesar de los esfuerzos no se ha generado un tratamiento 100% eficaz.
- Se destaca la importancia de la vigilancia en la región del Pacífico y el Caribe siendo estas las zonas más endémicas en el país, debido a los grandes movimientos debido al conflicto y al postconflicto poniendo en tela de juicio la salud precaria que se presenta en estas áreas. La infección por HTLV debería considerarse como una enfermedad importante y desatendida.
- Las medidas de prevención como lo son las prácticas de sexo seguro con el uso correcto del condón, la disminución en el periodo de lactancia, estrategias para la selección de donadores de sangre y la suspensión de la lactancia a las madres infectadas con HTLV teniendo como opción los bancos de leche, proporcionan una buena opción a corto plazo, no obstante se debe resaltar la necesidad de una vacuna efectiva y segura.
- Los diferentes estudios relacionados con los bancos de sangre reportaron variación en las prevalencias a lo largo de la revisión haciendo énfasis en que las transfusiones de sangre no solo son un

factor de riesgo para las personas que residen zonas endémicas, sino también su circulación entre las áreas urbanas no endémicas aumentando el riesgo de contagio

## 8. REFERENCIAS

1. OMS. Epidemiología [Internet]. WHO. World Health Organization; 2015 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://www.who.int/topics/epidemiology/es/>
2. Céspedes V, Arango J, Jaramillo R. Leucemia/linfoma de células t del adulto (ATLL): presentación de una serie de casos y revisión de la literatura. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 4];21(1):78–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-leucemia-linfoma-celulas-t-del-adulto-S0123901517300811>
3. J W. Linfoma no hodgking [Internet].2014 [cited 2019 Aug 4]; Available from: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_nhl.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_nhl.pdf)
4. Rubin M. Paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV-I (PET/MAH).México [Internet]. 2016. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/trastornos-de-la-m%C3%A9dula-espinal/paraparesia-esp%C3%A1stica-tropical-mielopat%C3%ADa-asociada-al-htlv-i-pet-mah>
5. Fajardo-Gutiérrez A. Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto. Rev Alerg México [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 4]; Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-91902017000100109](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902017000100109)
6. Instituto Nacional de Cáncer. Virus linfotrópico humano de células T de tipo

- 1..[Internet].s.f [cited 2019 Aug 4] Available from:<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/virus-linfotropico-humano-de-celulas-t-tipo-1>
7. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi I, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I in Japanese immigrants in Brazil. *JAMA* 1986; 256: 2342. [Internet]. 1986 [cited 2019 Aug 4] Available from: [https://propp.ufms.br/2018/01/29/pesquisadores-do-ppgdip-investigam-virus-htlv-entre-imigrantes-japoneses/ %0A%0A](https://propp.ufms.br/2018/01/29/pesquisadores-do-ppgdip-investigam-virus-htlv-entre-imigrantes-japoneses/)
  8. Zaninović V, Moreno D, Payán C, Rodríguez A. A propósito de 5 casos de paraparesia espástica tropical en Puerto Tejada (Cauca). *Colomb Med* 1997;28(2):67–70. [Internet]. 1997 [cited 2019 Aug 4] Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/52/47>
  9. Cancillería República Colombia. Antecedentes históricos y causas de la migración. [Internet].s.f[cited 2019 Aug 4] Available from: <https://www.cancilleria.gov.co/colombia/migracion/historia>
  10. Cortés Buelvas A, Beltrán M, Cortés A, Beltrán M, Gallego A. Estudio prospectivo seroepidemiológico de infección por el virus linfotrópico humano I y II (HTLV-I/II) en donantes de sangre de áreas colombianas endémicas y no endémicas. *Colombia Médica* Vol. 30. [Internet]. 1999. [cited 2019 Aug 4] Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/viewFile/117/118>
  11. Bermúdez MI, Berrío M, Herrera AM, Rodríguez MJ, García S, Orjuela-Falla G, et al. Prevalencia de la infección con el virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1 y 2 en donantes de sangre en Colombia, 2001-2014: implicaciones sobre la seguridad de la transfusión. *Biomédica* May 4;36(2):194. [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 4] Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2943>
  12. Gotuzzo Herencia E, Lagos EG, Bosteels KV, Arispe EM, Nagy FI, Clark Leza D. Artículo de revisión Twenty years of research on HTLV-1 and its medical complications in Peru: general perspectives [Internet]. Vol. 27, *Acta*

- Med Per. 2010. [cited 2019 Aug 4] Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v27n3/a08v27n3.pdf>
13. Instituto de salud pública gobierno de Chile. Virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV-I/II). webmaster [Internet]. 2011; Available from: <http://www.ispch.cl/notacientifica/14238/virus-linfotropico-de-celulas-t-humano-tipo-i-y-ii-htlv-iii>
  14. Cruz Bermúdez H, Moreno Collazos JE, Sierra MR, Fonseca AA. Seroprevalencia de tamizaje frente a virus linfotrópico de células T (HTLV) y factores asociados a coinfección en donantes voluntarios de sangre de Colombia. *Barranquilla (Col)* 2014;30(2):95–103. [Internet]. [cited 2019 Aug 4] Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v30n2/v30n2a02.pdf>
  15. Román GC, Román LN, Spencer PS, Schoenberg BS. Tropical spastic paraparesis: A neuroepidemiological study in Colombia. *Ann Neurol* ;17(4):361–5. [Internet]. 1985 [cited 2019 Aug 4] Available from: <https://eurekamag.com/pdf/006/006843938.pdf>
  16. Raúl H. Rosadio A. Los retrovirus: una revisión biocronológica. [Internet]. *INVESTIGACIONES PECUARIAS*. Vol. 6 N°. Available from: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/veterinaria/v06\\_n1/retrovirus.htm%0A%0A](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/veterinaria/v06_n1/retrovirus.htm%0A%0A)
  17. Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1980 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC350514/?page=1>
  18. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Blayney D, Golde D, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* (80- ) [Internet]. 1982 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <http://science.sciencemag.org/content/218/4572/571.long>
  19. Godard A, Naulet J, Peyrat MA, Vie H, Moreau JF, Bignon JD, et al. Preparative two-step purification of human IL-2 by HPLC and hydrophobic

- affinity chromatography. *J Immunol Methods* [Internet]. 1984 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022175984901881>
20. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, Temin H, Toyoshima K, Varmus H VP. Human immunodeficiency viruses. *Science*. 1986;232(4751):697.[Internet]. 1986 [cited 2019 Aug 4];. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/232/4751/697.1.long>
  21. Domingo Solans E, Salas Falgueras M. Una Perspectiva sobre la Situación Actual de la Virología. *Arbor*. 2001;168(662):191–208. [Internet]. 2001 [cited 2019 Aug 4];. Available from: <http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/830/837>
  22. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection [Internet]. *Frontiers in Microbiology*. 2012 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498738/>
  23. Arango C, Concha M, Zaninovic V, Corral R, Biojo R, Borrero I, et al. Epidemiology of tropical spastic paraparesis in Columbia and associated HTLV-I infection. *Ann Neurol* [Internet]. 1988 [cited 2019 Aug 4];. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2894809>
  24. Zamora T, Zaninovic V, Kajiwara M, Komoda H, Hayami M, Tajima K. Antibody to HTLV-I in indigenous inhabitants of the Andes and Amazon regions in Colombia. *Jpn J Cancer Res* [Internet]. 1990 Aug [cited 2019 Aug 4];81(8):715–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1975804>
  25. Medina EA, Orduz R, Morales OL, Martínez Ó, Baldión M, Isaza MA. Adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1 infected patients: Report of two cases in Colombia. *Biomedica*. 2013;33(4):519–25. , [Internet]. 2013 [cited 2019 Aug 4]; Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572013000400005](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572013000400005)
  26. Morse SS. Factores en la aparición de enfermedades infecciosas. *Emerg Infect Dis*. 1995; 1 (1): 7-15, [Internet]. 1995 [cited 2019 Aug 4]; Available

- from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2626828/>
27. Yoshida M. Discovery of HTLV-1, the first human retrovirus, its unique regulatory mechanisms, and insights into pathogenesis. *Oncogene* [Internet]. 2005;24:5931–7. Available from: [www.nature.com/onc](http://www.nature.com/onc)
  28. Gessain A. Le rétrovirus humain oncogène HTLV-1: Épidé miologie descriptive et moléculaire, origine, évolution et aspects diagnostiques et maladies associées. *Bull la Soc Pathol Exot* [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/21796326/?i=4&from=/15129647/related>.
  29. Paiva A, Casseb J. Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas [Internet]. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2015 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325517/>
  30. Anexo técnico N°3 Circular N° 0082 de 2011 Actualización al Anexo técnico No 2: desarrollado por el INS-Coordinación Red Nacional Bancos de Sangre [Internet]. Available from: <http://hemocentrodelafe.com/wp-content/uploads/2017/06/Anexo-Tecnico-3-Circular-0082-de-2011.pdf>
  31. Ministerio de Salud y protección social. Resolución 000437 de 2014 [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resolucion-0437-de-2014.pdf>
  32. Coffin JM. The discovery of HTLV-1, the first pathogenic human retrovirus. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4697431/>
  33. Mirna M Biglione CAB. Aportes y consideraciones sobre la infección por los virus linfotrópicos - T humanos tipo 1 y 2 en Argentina. Available from: <https://www.huesped.org.ar/wp-content/uploads/2014/11/ASEI-81-84-94.pdf>
  34. Feuer G, Green PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene* [Internet]. 2005 [cited 2019 Aug 4];

- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2659530/>
35. Gotuzzo E, Verdonck K, González E, Cabada M, Resumen S 1. Virus Linfotropico Humano de Células T tipo 1 (HTLV-1): una infección endémica en el Perú [Internet]. Vol. 21, Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2004. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v21n4/a08v21n4.pdf>
  36. Rivera-Caldón C, López-Valencia D, Zamora-Bastidas T, Dueñas-Cuéllar R, Mora-Obando D. Infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) y paraparesia espástica. Avances y diagnóstico 35 años después de su descubrimiento. IATREIA [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 4]; Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-07932017000200146&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-07932017000200146&script=sci_abstract&tlng=es)
  37. ICTV. Retroviridae [Internet]. Available from: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/reverse-transcribing-dna-and-rna-viruses-2011/w/rt\\_viruses/161/retroviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/reverse-transcribing-dna-and-rna-viruses-2011/w/rt_viruses/161/retroviridae)
  38. Li X, Chen Y, Wu Z, Zhang N. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 infection among blood donors in mainland China: A meta-analysis. Vol. 25, International Journal of Infectious Diseases. Elsevier B.V.; 2014. p. 94–9. Viruses [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24865322/>
  39. Blank A. HTLV-I Y HTLV-II: ESTUDIOS INMUNOGENÉTICOS (RESUMEN) [Internet]. Available from: [http://www.cls.org.co/uploaded\\_user/pdf1997/19.pdf](http://www.cls.org.co/uploaded_user/pdf1997/19.pdf)
  40. Romanelli MG, Diani E, Bergamo E, Casoli C, Ciminale V, Bex F, et al. Highlights on distinctive structural and functional properties of HTLV Tax proteins [Internet]. Frontiers in Microbiology. 2013 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3766827/>
  41. Nakano K, Watanabe T. HTLV-1 Rex tunes the cellular environment favorable for viral replication. Viruses [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810248/>
  42. Ciminale V, Rende F, Bertazzoni U, Romanelli MG. HTLV-1 and HTLV-2: Highly similar viruses with distinct oncogenic properties [Internet]. Frontiers

- in Microbiology. 2014 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4114287/>
43. Bagossi P, Bander P, Bozóki B, Tözsér J. Discovery and significance of new human T-lymphotropic viruses: HTLV-3 and HTLV-4. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(10):1235–49. [Internet]. 2009 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19968515/>
  44. Switzer WM, Qari SH, Wolfe ND, Burke DS, Folks TM, Heneine W. Ancient Origin and Molecular Features of the Novel Human T-Lymphotropic Virus Type 3 Revealed by Complete Genome Analysis. *J Virol* [Internet]. 2006 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1563715/>
  45. Switzer WM, Salemi M, Qari SH, Jia H, Gray RR, Katzourakis A, et al. Ancient, independent evolution and distinct molecular features of the novel human T-lymphotropic virus type 4. *Retrovirology* [Internet]. 2009 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647524/>
  46. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Leucemia/linfoma de células T del adulto. Revisión de la literatura científica [Internet]. *Actas dermo-sifiliograficas.* 2018 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://www.actasdermo.org/es-leucemia-linfoma-celulas-t-del-adulto--articulo-resumen-S0001731017305926>
  47. Martin JL, Maldonado JO, Mueller JD, Zhang W, Mansky LM. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses* [Internet]. 2016 Jan 27 [cited 2019 Aug 4];8(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828513>
  48. Mitobe Y, Yasunaga JI, Furuta R, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor RNA and protein impart distinct functions on t-cell proliferation and survival. *Cancer Res.* 2015 Oct 1;75(19):4143–52[Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26383166/>
  49. DE THÉ G, BOMFORD R. An HTLV-I Vaccine: Why, How, for Whom? *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1993 May;9(5):381–6.[Internet]. 1993 [cited 2019

- Aug 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8318266/>
50. Instituto Nacional de Salud. Informe acerca de los procesos de confirmación, asesoría y canalización de donantes de sangre con resultados reactivos para marcadores infecciosos en bancos de sangre en Colombia durante 2016. 2018;14. Available from: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionSangre/AreasEstrategicas/InformeConfirmatorias2016.pdf>
  51. Alarcón Villaverde J, Romaní Romaní F, Montano Torres S, Zunt JR. [Vertical transmission of HTLV-1 in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Aug 4];28(1):101–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509803/#R35>
  52. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection [Internet]. *Lancet Infectious Diseases*. 2007 [cited 2019 Aug 4]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(07\)70081-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(07)70081-6/fulltext)
  53. Jabbour M, Tuncer H, Castillo J, Butera J, Roy T, Pojani J, et al. Hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2011 Aug [cited 2019 Aug 4];46(8):1039–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358685>
  54. Qayyum S, Choi JK. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Aug 4];138(2):282–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476526>
  55. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma [Internet]. *Blood*. 2011 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/118/7/1736?sso-checked=true>
  56. Lipovetzky J, Arias M AA. Leucemia/linfoma de células T del adulto. Asociación con el virus HTLV1. *Dermatología Argentina* Vol. 23 N° 4 Diciembre de 2017: 163-173. [Internet]. 2017.[cited 2019 Aug 4].
  57. DeGennaro LJ. Linfoma de Hodgkin.2014.[cited 2019 Aug 4]; Available from: [https://www.ils.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_hodgkinlymphoma.pdf](https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/sp_hodgkinlymphoma.pdf)

58. National center for advancing translational sciences. Paraparesia espástica tropical.2017.[cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13426/paraparesia-espastica-tropical>
59. Rosero F, Aguirre C, Rosero M, Orjuela DL, Rosero A Paraparesia espástica tropical en un paciente con HTLV-I. *neurolog arg.*2011;3(4):229–233 [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-paraparesia-espastica-tropical-un-paciente-S1853002811000425>
60. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Aug 4];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00270/abstract>
61. Diez Morrondo C, Lema Gontad JM, Álvarez Rivas N, Atanes Sandoval A, De Toro Santos FJ, Pinto Tasende JA, et al. Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento [Internet]. *Seminarios de la Fundacion Espanola de Reumatologia.* 2010 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-aspectos-actuales-del-sindrome-sjogren-S1577356610000230>
62. Cortez-Franco F, Quijano-Gomero E. Manifestaciones cutáneas de la infección por el virus linfotrópico T humano (HTLV-I) [Internet]. Vol. 19, *Dermatología Peruana.* 2009. [cited 2019 Aug 4]; Available from: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v19\\_n1/pdf/a08v19n1.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v19_n1/pdf/a08v19n1.pdf)
63. Freitas A. Virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1), strongyloidiasis y escabiosis. *Infecciones y asociaciones a considerar. Invest. clín v.49 n.4 Maracaibo dic.* [Internet]. 2008 [cited 2019 Aug 4]; Available from: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332008000400001](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332008000400001)
64. Proietti FA, Guedes AC, Goncalves DU, Ribas JGR, Araujo MG, Carneiro-

- Proietti ABF, et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901658/>
65. Li H-C, Biggar RJ, Maloney EM, Hisada M, Miley WJ, Cranston B, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* [Internet]. 2004 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/190/7/1275/819086>
  66. Hisada M, Maloney EM, Sawada T, Miley WJ, Palmer P, Hanchard B, et al. Virus Markers Associated with Vertical Transmission of Human T Lymphotropic Virus Type 1 in Jamaica. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/34/12/1551/347920>
  67. Díaz Torres HM, Sánchez C, Sui OC, Blanco De Armas M, Ruiz JS, Luisa A, et al. Seguimiento seroepidemiológico de contactos sexuales de individuos seropositivos al HTLV-I en Cuba. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 61. 269-274.[Internet].2009. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v61n3/mtr11309.pdf>
  68. Ministerio de salud gobierno de Chile. PROTOCOLO DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON HTLV-I 2018 - 2ª.Chile. [Internet]. 2018. [cited 2019 Aug 4]; versión Available from: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/10/PROTOCOLO-HTLV-definitiva-2da.-versi%C3%B3n.pdf>.
  69. Vásquez T P. HTLV-I (Human T- cell lymphotropic virus), algo que decir? *Rev Chil infectología* [Internet]. 2009 [cited 2019 Aug 4]; Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182003020100005](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100005)
  70. Institute National on drug abuse (NIH). El consumo de drogas y las infecciones virales (VIH, hepatitis). [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-consumo-de->

drogas-y-las-infecciones-virales-vih-hepatitis

71. Sabino EC, Zrein M, Taborda CP, Otani MM, Ribeiro-Dos-Santos G, Sáez-Alquézar A. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1999 May [cited 2019 Aug 4];37(5):1324–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC84764/>
72. Wiener lab. HTLV I-II Elisa recombinante Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detección de anticuerpos contra los virus HTLV I y II. [cited 2019 Aug 4].
73. Boshell J, Alvarez C, Marrugo S, Rojas MC, Rodríguez BM, González M GB. La inmunofluorescencia indirecta como prueba suplementaria para confirmar infección por VIH-1: experiencia del Instituto Nacional de Salud, 1993-2000. *Biomédica*, 22(1), 30-8. [Internet]. 2002. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1137/1252>
74. Tamay de Dios L, Ibarra C VC. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. Vol. 2. 2013. [Internet] .2013. [cited 2019 Aug 4]; Available from: [www.medigraphic.org.mxhttp://www.medigraphic.com/ridwww.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mxhttp://www.medigraphic.com/ridwww.medigraphic.org.mx)
75. Imperial college london. *Pruebas de carga HTLV y genotipado*. [Internet]. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.imperial.ac.uk/medicine/molecular-diagnostic-unit/diagnostic-services/htlv-load-testing-and-genotyping/>
76. Macía C, Vargas S, Mora AM. Seroprevalencia del virus linfotrópico humano de tipos I y II en donantes del Banco de Sangre de la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, 2008-2014. *Biomédica* 36(2):108–23 [Internet]. 2016. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v36s2/v36s2a12.pdf>
77. Garcés MV ML. Comorbidity between HTLV-1-associated adult T-cell lymphoma/leukemia and verrucous carcinoma: a case report [Internet]. 2017. [cited 2019 Aug 4]; Available from:

<http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v48n1/1657-9534-cm-48-01-00035.pdf>

78. Willems L, Hasegawa H, Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni U, et al. Reducing the global burden of HTLV-1 infection: An agenda for research and action [Internet]. *Antiviral Research*. 2017 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354216306258>
79. Tözsér J, Weber IT. The protease of human T-cell leukemia virus type-1 is a potential therapeutic target. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2007 [cited 2019 Aug 4];13(12):1285–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504236>
80. Kato K, Akashi K. Recent advances in therapeutic approaches for adult T-cell leukemia/lymphoma. Vol. 7, *Viruses*. MDPI AG; 2015. p. 6604–12.[Internet]. 2015. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690883/>
81. Góngora A, Castro C, González P, Pavía N, Valadez N. Coinfección por los retrovirus VIH-1 y HTLV-I/II: Reporte de los primeros casos en la Península de Yucatán. *Rev Biomed* 1996; 7:159-162.[Internet]. 1996. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/779f/b932547d2613199d731ea9e34562b0e61f42.pdf>
82. Toroa C, Rodés B, Aguilera A, Caballero E, et al. Infecciones por VIH-2 y HTLV-I/II en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(3):177-82. [Internet]. 2004. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13058026>
83. Beilke MA, Theall KP, Megan O, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, et al. Clinical Outcomes and Disease Progression among Patients Coinfected with HIV and Human T Lymphotropic Virus Types 1 and 2. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):256–63. [Internet]. 2004. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15307036/>
84. Casoli C, Pilotti E, Bertazzoni U. Molecular and Cellular Interactions of HIV-

- 1/HTLV Coinfection and Impact on AIDS Progression. *SIDA Rev.* Julio-septiembre; 9 (3): 140-9. [Internet]. 2007. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982939/>
85. Carrascal E, Cortés A, Akiba S, Tamayo O, Quiñónez F, Flórez L. Epidemiología y patología de la leucemia/linfoma de células T del adulto en Cali y el suroccidente colombiano. *Colombia Médica*, vol. 35, núm. 1, 2004, pp. 12-17. [Internet]. 2004. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/283/28335103.pdf>
  86. Giraldo L, Ariza S, Orduz R, Palma F. Linfoma de células T del adulto asociado a HTLV-1. *Rev la Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2017;25(3):232–6. [Internet]. 2017. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://revistasocolderma.org/articulo-revista/linfoma-de-celulas-t-del-adulto-asociado-htlv-1>
  87. Domínguez MC, Salcedo M, García F. Evaluación serológica y virológica de la infección del virus linfotrópico humano 1 en grupos familiares de Tumaco, Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2015 Mar 27 [cited 2019 Aug 4];35(3). Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0120-41572015000300007](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572015000300007)
  88. Egea E, Garavito G, Ángel L, Barranquilla DC, Blank A, Antonio C, et al. Restricción étnica y geográfica de la infección causada por el virus HTLV-II y su asociación con el polimorfismo del complejo mayor de histocompatibilidad en tres subpoblaciones del Caribe colombiano. *Acta Médica Colombiana* Vol. 24 N° 4 - Julio-Agosto.[Internet].1999. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/04-1999-03.pdf>
  89. Farfán G. Paraparesia Espástica Tropical en ancianos. Reporte de un caso. *Rev. Asoc. Colomb. Gerontol. Geriatr.* Vol. 19 No. 3.[Internet]. 2005. [cited 2019 Aug 4]; Available from: [http://acgg.org.co/pdf/pdf\\_revista\\_05/19-3-articulo3.pdf](http://acgg.org.co/pdf/pdf_revista_05/19-3-articulo3.pdf)
  90. Ortiz BDM, Riveros R, Medina R, Morel M. Infective dermatitis in an adult patient with HTLV-1. *Am J Dermatopathol*. 2015;37(12):944–8.[Internet].

2015. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26588341/>
91. Perea A, Bejarano L. Paraparesia Espástica Tropical/Mielopática Asociada a HTLV (PET/HAM). Reporte de casos en el Pacífico colombiano. *Revista Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca* Vol 15 No. 3. [Internet]. 2013. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://revistas.unicauca.edu.co/index.php/rfcs/article/view/50>
  92. Poveda-Jaramillo R, Pacheco Pacheco A, Martínez A. Paraparesia espástica tropical y anestesia: reporte de caso y revisión temática. *Rev Colomb Anestesiol.* 2012;40(2):162–6. [Internet]. 2012. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334712700345>
  93. Medina-Alfonso MI, Forero-Pulido SM, Ramírez-Rueda RY. Seroprevalencia de HTLV1/2 en donantes de sangre, Boyacá - Colombia, 2011-2013 *Rev Univ. Salud.* 2016; 18(2):209-213. [Internet]. 2016. [cited 2019 Aug 4]; Available from: [https://www.researchgate.net/publication/309599096\\_Seroprevalencia\\_de\\_H\\_TLV12\\_en\\_donantes\\_de\\_sangre\\_Boyaca\\_-\\_Colombia\\_2011-2013](https://www.researchgate.net/publication/309599096_Seroprevalencia_de_H_TLV12_en_donantes_de_sangre_Boyaca_-_Colombia_2011-2013)
  94. Zarate M. Factores asociados a la seropositividad para virus Linfotrópico de células T humanas tipo I y II (HTLV I y II) y otros marcadores serológicos en donantes de sangre de un Hemocentro en Cartagena-Colombia. (Magister). 2012. Universidad Nacional de Colombia. 2012. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <http://bdigital.unal.edu.co/43642/1/45487188.2012.pdf>
  95. Barco GE, Jaramillo S, Hernando J, Muñoz M, Carvalho S, Donado JH. Seroprevalencia de HTLV-I y HTLV-II Artículo original. *Biomédica.* 2018;38:37–41. [Internet]. 2018. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v38n1/0120-4157-bio-38-01-00037.pdf>
  96. Nieto O, Ruget M y Reyes M. Seroprevalencia de Anticuerpos para Virus Linfotrópicos Humanos (HTLV I/II) en donantes de sangre de una Clínica de Bogotá, Colombia 1999-2004. *Rev. salud pública.* 9 (2):253-261. [Internet]. 2007. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://scielosp.org/pdf/rsap/2007.v9n2/253-261/es>

97. Quintana M, Villalobos J, Domínguez MC T, O G-VF. Estudio de la seroprevalencia de la infección por los virus linfotrópicos humanos (HTLV) I y II en poblaciones del departamento de Córdoba, Colombia. Colombia Médica, vol. 35, núm. 1, 2004, pp. 22-30. [Internet]. 2004. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/283/28335105.pdf>
98. Trujillo JM, Concha M, Muñoz A, Bergonzoli G, Mora C, Borrero I et al . Seroprevalence and cofactors of HTLV-I infection in Tumaco, Colombia. AIDS Res Hum Retroviruses. 1992;8:651-7. [Internet]. 1992. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.1992.8.651>
99. Ministerio de salud de Colombia. Lineamiento para la implementación de intervenciones de reducción de daños y riesgos por uso de drogas por via inyectad. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/lineamientos-tecnicos-uso-drogas-inyectadas.pdf>
100. Sanmiguel I. Japoneses en Colombia. Historia de inmigración, sus descendientes en Japón. rev.estud.soc.no.23 Bogotá Jan./Apr. 2006. [Internet].[cited 2019 Aug 4];28(1):101–8. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-885X2006000100008](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-885X2006000100008)
101. Wabgou M,Carabali J,Vargas D. Las migraciones internacionales en Colombia. rev.at.cie.soc.des. vol. 20 n°1. [Internet]. 2012. [cited 2019 Aug 4]; Available from: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/investigacion/article/viewArticle/2116/3678>
102. Moreno C, Balangero M, Barbása MG,Cudolá A,Gallego S, et al. Diagnóstico serológico de HTLV-1/2: combinación de técnicas de tamizaje para definir el estatus serológico en donantes de sangre. Rev Argent Microbiol. 2013;45(3):165-168 [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 10]; Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-pdf-S0325754113700191>

103. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Boletín de información técnica especializada. [Internet]. 2018. [cited 2019 Sep 10]; Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/investigaciones/dia-mundial-del-linfoma-2/?1584737736104>
104. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo .Boletín de información técnica especializada. [Internet]. 2017. [cited 2019 Sep 10]; Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/investigaciones/dia-mundial-del-linfoma/>
105. Kengne, M, Tsata, D, Ndomgue, Ty Nwobegahay, JM.Prevalencia y factores de riesgo de HTLV-1/2 y otras enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre entre los donantes de sangre en el Hospital Central de Yaundé, Camerún. The Pan African medical journal , 30 , 125. [Internet].2018. [cited May 2020]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6201601/>
106. Santos F, Conceição C, Martins M, Kraychete A, Penalva A, Carvalho M, Lopes A, Rocha N. Prevalencia y factores de riesgo para el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) entre pacientes en hemodiálisis de mantenimiento. BMC Nephrol. 2017; 18: 64. [Internet].2017. [cited May 2020]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312583/>