

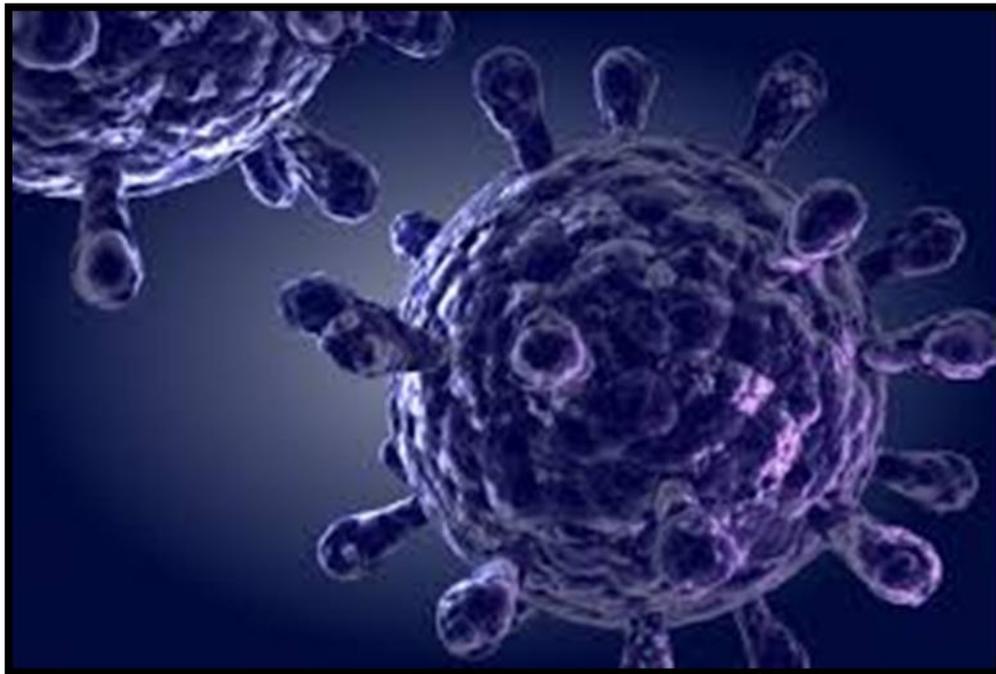


UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA



Infección por HTLV en Uruguay: Identificación de problemas

*Estimación de la prevalencia en donantes de sangre, análisis
de screening y manejo clínico en Uruguay en el período
2012-2014*



Investigadores:

- Br. Cristian Acosta
- Br. Bruno Balduini
- Br. Carmela Priore
- Br. Facundo Rodriguez
- Br. Emilio Salazar
- Prof. Adj. Sergio Bianchi
- Prof. Agdo. Otto Pritsch

Depto. Básico de Medicina - Depto. de Inmunobiología
Facultad de Medicina

INDICE

Resumen.....	Página 3
Introducción - Marco Teórico.....	Página 4
Virus Linfotrópico de Células T Humanas.....	Página 4
Epidemiología.....	Página 8
Enfermedades causadas por HTLV I-II.....	Página 9
Métodos diagnósticos.....	Página 12
Guías de Práctica Clínica.....	Página 13
Objetivos Generales.....	Página 14
Objetivos Específicos.....	Página 14
Metodología	Página 14
Resultados	Página 16
Prevalencia total de donantes de sangre seropositivos para HTLV I-II en Uruguay en el periodo 2012-2014.....	Página 16
Prevalencia anual y distribución por subsectores (ASSE, Mutual, Oficial, Privado) en pacientes seropositivos para HTLV I-II en período 2012-2014.....	Página 17
Comparación de proporciones de ASSE - Oficial vs Mutual - Privado.....	Página 21
Distribución de prevalencia entre las regiones Norte - Sur del Uruguay.....	Página 21
Comparación con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).....	Página 22
Análisis de disponibilidad de métodos diagnóstico confirmatorio, protocolo de manejo clínico y seguimiento de pacientes seropositivos de HTLV en Uruguay.....	Página 23
Conclusiones y Perspectivas	Página 25
Agradecimientos	Página 26
Bibliografía.....	Página 27
Anexo- Test de comparación de proporciones de donantes de sangre.....	Página 31

RESUMEN

Introducción: El Virus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV: *Human T-cell Lymphotropic Virus*) es un deltaretrovirus que infecta a los linfocitos T CD4+ y puede generar enfermedades como la Leucemia Linfocítica de Células T del Adulto (LLTA) y la Paraparesia Espástica Tropical. El HTLV se transmite por vía parenteral, sexual y vertical. Desde el año 2000 se realiza en forma obligatoria un test de despistaje para la infección en todos los donantes de sangre en nuestro país.

Objetivo: Identificar la problemática de la infección por HTLV en el Uruguay, determinando su prevalencia en donantes de banco de sangre, y analizando los métodos de estudio y los protocolos de manejo clínico utilizados.

Materiales y Métodos: Se analizaron los datos obtenidos a partir de diferentes Bancos de Sangre nacionales disponibles en los "Informes de Actividad. Servicio de Hemoterapia de Uruguay" realizados por el Servicio Nacional de Sangre correspondientes a los años 2012, 2013 y 2014. Se realizaron entrevistas formularizadas con referentes académicos del Servicio de Hemoterapia y del Departamento de Patología Clínica del Hospital de Clínicas, y de la Cátedra de Infectología de la Facultad de Medicina.

Resultados: Se analizaron 297.371 datos, resultando una prevalencia total en donantes de sangre en el período 2012-2014 de 0.13%, con diferencias significativas en lo referido a subsectores del servicio de salud y regiones del Uruguay. Las entrevistas realizadas indican que no existen métodos confirmatorios ni protocolos para el seguimiento clínico de los individuos seropositivos en nuestro país.

Conclusiones: La seropositividad para HTLV I-II y el manejo en donantes de sangre durante el período 2012-2014 en Uruguay muestra una situación caracterizada por la presencia estimada de un número importante de individuos infectados por HTLV y por la inexistencia de métodos confirmatorios y protocolos de manejo clínico en nuestro país. Estos problemas deberían ser atendidos por el sistema sanitario nacional.

Palabras Claves: HTLV, Prevalencia, Uruguay, Donantes de Sangre

INTRODUCCIÓN- MARCO TEÓRICO

VIRUS LINFOTROPICO DE CÉLULAS T HUMANAS

El virus linfotrópico de células T humanas (HTLV: *Human T-cell Lymphotropic Virus*, por sus siglas en inglés) pertenece a la familia Retroviridae, subfamilia Oncoviridae. Estructuralmente se destaca por: presentar un genoma constituido por dos hebras de Ácido Ribonucleico (ARN) monocatenario de polaridad positiva; presentar una enzima denominada Retrotranscriptasa (RT) que retrotranscribe el ARN viral en Ácido Desoxirribonucleico (ADN) previo a su integración al genoma de la célula hospedera; ser un virus envuelto por una membrana lipídica propia de la célula eucariota infectada, en la cual se insertan proteínas virales (espículas); tener en promedio un diámetro de 80-120nm y una cápside de geometría icosaédrica; proteínas internas, estructurales y enzimáticas específicas (1), (Figura 1). Se han aislado hasta el momento cuatro subtipos de HTLV, basado en sus diferencias en las regiones extremas denominadas *Long Terminal Repeats* (LTR) dividiéndose en: HTLV-I, HTLV-II, HTLV-III y HTLV-IV (2-5). Los subtipos más importantes desde el punto de vista biomédico son el HTLV-I y HTLV-II, los cuales tienen una homología del 60% en sus secuencias nucleotídicas (1). Sólo el HTLV-I ha sido asociado con patologías como: la Leucemia Linfocítica de células T del adulto (LLTA), la Paraparesia Espástica Tropical o Mielopatía Asociada a HTLV (HAM/TSP, *HTLV-I Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis*), así como otras tres enfermedades inflamatorias (uveítis asociada a HTLV-I, dermatitis infecciosa asociada a HTLV-I y artropatía asociada a HTLV-I) (1,2,6).

Como se dijo, el genoma es de ARN y todos los retrovirus contienen genes específicos que codifican diferentes proteínas (1): Gen gag: codifica para proteínas estructurales internas p15, p19 y p24; Gen pol: codifica para las proteínas enzimáticas Retrotranscriptasa, Proteasa e Integrasa; Gen env: codifica para proteínas de la envoltura del virus p21 y p46.

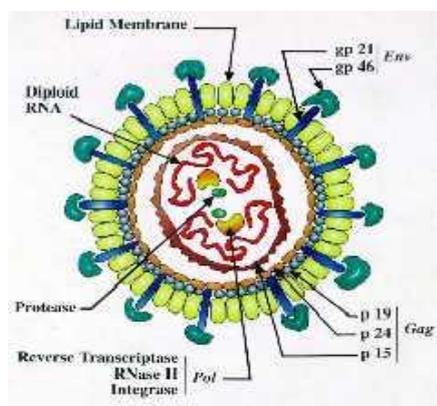


Figura 1: Componentes estructurales del HTLV y genes a los cuales pertenece (7).

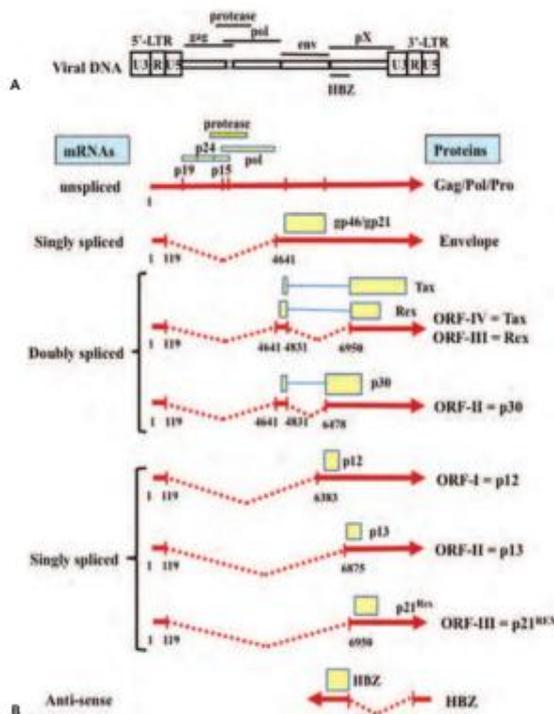


Figura 2: Organización genómica de HTLV I, transcritos y proteínas. A: Organización esquemática del ADN de HTLV I proviral. **B:** Estructura, empalme y orientación de los transcritos del HTLV y sus correspondientes proteínas. Extraída de "Fields Virology" (3).

El HTLV además posee una región pX que contiene 4 marcos abiertos de lectura (ORF: *Open Reading Frames*) que codifican entre otras para las proteínas Tax, Rex y HBZ muy importantes para la patogenicidad de este virus (Figura 1 y 2) (1,2,6).

Las proteínas de envoltura, p21 y p46 son sintetizadas a partir de un precursor, siendo p21 la proteína transmembrana con un ectodominio y p46 la proteína de superficie. El ectodominio de p21 es fundamental para la entrada del virus a la célula del hospedero. Estas proteínas víricas se ven atraídas por moléculas de heparán sulfato en la superficie de las células, y luego se unen a las proteínas de membrana del huésped como son: neuropilina-1 y el transportador de glucosa-1 (8)

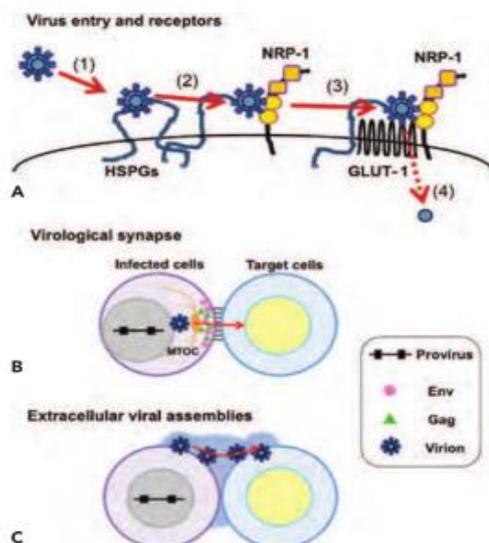


Figura 3: Complejo receptor de HTLV I y el modelo actual de entrada del virus. A: (1) Unión del virus e ingreso a la célula diana. (2) HTLV-1 (Env) se une a neuropilina-1 (NRP-1). (3) La formación de un complejo ternario induce un cambio de Env que desencadena la fusión de las membranas virales y celulares. **B:** contacto entre célula de HTLV -1 y célula diana (sinapsis virológica). **C:** Formación por parte de viriones extracelulares de un similar biofilm bacteriana. Extraída de "Fields Virology" (8).

Por otro lado, existen otras proteínas como son la proteína Rex y p30 que se encargan del control postranscripcional del virus, y que controlan la cantidad de ARN que es exportado desde el núcleo controlando así la producción del virus. (8). Además p30 influiría en la inmortalización de la célula por inhibición de la apoptosis (8).

- **Mecanismos moleculares de oncogénesis: rol de Tax y HBZ**

La proteína Tax contiene 353 aminoácidos y está localizada tanto en el núcleo como en el citoplasma, y activa la transcripción del virus HTLV-I a través de las regiones LTR. (2,3). Existen varios subtipos de esta proteína (Tax1, Tax2, Tax3 y Tax4) donde la que presenta mayor efecto transformante de las células es el subtipo 1 que corresponde al virus HTLV-I (2)(3). Esta proteína ha demostrado efectos pleiotrópicos en las células T, como son:

- **Inmortalización de la célula T y persistencia de la infección dependiente de IL-2**
 1. Tax juega un importante papel en la inmortalización de la célula T a través de diversos mecanismos como son: activación del complejo NF-kB, por la fosforilación del Inhibidor del complejo NF-kB-(IkB) y su degradación. Este proceso lleva a la célula a evitar la muerte celular (3)
 2. Inhibición de la apoptosis: en líneas de células T IL-2 dependientes, Tax activa la expresión de genes antiapoptóticos mediado por la vía del NF-kB.(2,3).
 3. Activación de la vía PI3K/AKT: a través de interacciones de la proteína viral Tax con la subunidad inhibidora p85 α de la fosfoquinasa PI3K, Tax activa constitutivamente esta última, y a través de la vía PI3K/AKT inhibiría la apoptosis. (2,3).
 4. Activación de la telomerasa por Tax: en células infectadas con HTLV-I, se describe que Tax activaría la transcripción de una enzima conocida con el nombre de *human Telomerase Reverse Transcriptase* (hTERT) que sintetiza secuencias teloméricas y las añade a los telómeros de las células contribuyendo así a la inmortalización de la célula infectada. (2,3)
- **Promoción del ciclo celular de G1 a fase S:** La progresión de la etapa G0/G1 del ciclo celular está asociada a la activación de ciclinas dependientes de quinasas denominadas CDK2 y CDK4. Por mecanismos no del todo dilucidados, Tax activaría a CDK4 generando esta progresión (2,3).
- **Daño del ADN:**
 1. Inactivación de p53: p53 es un factor de transcripción encargado de la activación de los mecanismos de reparación del ADN, deteniendo el ciclo celular en células normales. En células infectadas con HTLV, la proteína Tax se une a un co-activador de p53 llamado CBP/p300 disminuyendo su funcionalidad, y además se describe que induciría la fosforilación de p53 a nivel de un residuo de Ser-15 que alteraría su estructura terciaria

y por tanto su funcionalidad. Todas estas alteraciones, permitirían el mantenimiento de mutaciones en el ADN que llevarían a la transformación maligna de la célula (4,8).

2. Amplificación del centrosoma: la inactivación de una proteína encargada de la amplificación de los centrosomas, llamada TAX1BP2 por la proteína viral Tax genera en un 30% de las células infectadas por HTLV-I, la presencia de más de dos centrosomas contribuyendo a las anomalías cromosómicas observadas en las células infectadas-(2,3)

 - Defectos en la reparación del ADN: Se ha verificado por varios estudios que la presencia de la proteína Tax en células infectadas por HTLV-I afecta la reparación del ADN por alteraciones de p53.
 - Inducción de la inflamación: La proteína Tax activa la inflamación por mecanismos mediados por NF-kB, y AP-1 (2,3).

Por otro lado, la proteína viral HBZ se encuentra en el extremo 3' LTR. Existen dos formas de HBZ, la *spliced* HBZ (sHBZ) y la *unspliced* HBZ (usHBZ) que difieren solamente en 7 aminoácidos (Figura 4) (2,3). La primera se encuentra en mayor concentración debido a que tiene una vida media mucho más alta (cuatro veces más) que usHBZ, por lo que se piensa que sHBZ es más importante en los procesos patogénicos del virus que unHBZ. A diferencia de la proteína viral Tax, HBZ está localizada en el núcleo de la célula T y contiene tres dominios: uno de activación (AD), uno central (CD) y un *basic leucine zipper domain* (bZIP) (2,3). HBZ está presente en casi todos los casos de Leucemia Linfocítica de células T del adulto (LLTA), a diferencia de Tax que se encuentra ausente en un 60% de las células de pacientes con LLTA estudiados (2,3). Se encuentran varias explicaciones para este fenómeno: a) Tax es mucho más inmunogénica para las células citotóxicas del huésped, por lo que las células infectadas que expresen esta proteína serán eliminadas por el sistema inmune; b) el sector 5' LTR donde asienta Tax es eliminado en un 39% de los casos, no así la región 3' donde encontramos al gen de HBZ; c) la hipermetilación del ADN que genera un silenciamiento transcripcional del gen que codifica Tax (2,3). Las propiedades oncogénicas de HBZ se resumen en la (figura 5).

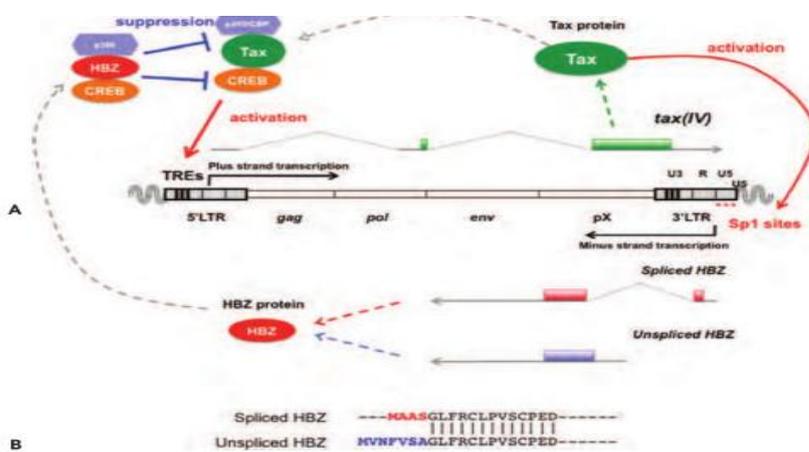


Figura 4: Transcripción del gen HBZ. Extraída de "Fields Virology" (8)

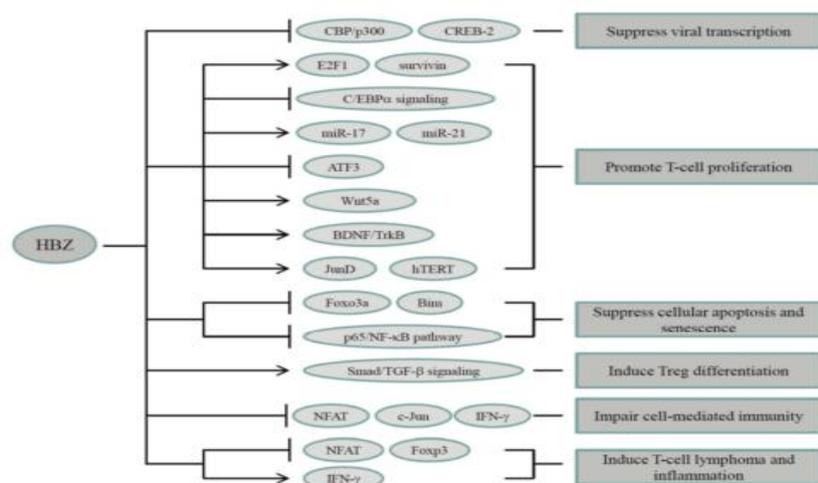


Figura 5: Funciones oncogénicas de HBZ. Extraída de "Fields Virology" (8)

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓN POR HTLV I-II

Mientras las revisiones de la literatura actual se han enfocado en la epidemiología de la ATL (*Adult T-cell leukemia*) y su relación con el HTLV-I, la información existente sobre la distribución del virus en los países no está completamente definida (9), siendo la información existente sobre el HTLV-II más escasa aún. Esto podría sorprender, teniendo en cuenta que actualmente se estiman en más de 20 millones las personas infectadas (10). Este retrovirus se transmite por vía sanguínea, relaciones sexuales y verticalmente (3), siendo la vía de transmisión sexual más efectiva del sexo masculino al femenino (3).

A pesar de las similitudes entre ambos virus y su trasmisión, su prevalencia y distribución geográfica varían (9).

El HTLV-1 posee una distribución en focos endémicos o “clusters”, rodeados de zonas donde la infección por el mismo es casi inexistente (9). Estas áreas o focos de alta prevalencia corresponden al Caribe, zonas de América del Sur y Central así como partes de África y el Medio Oriente (9). Se destaca Japón, donde se estima existen cerca de 1 millón de portadores (11,12) en especial en la región de Nagasaki (11) y otras localidades donde la cifra alcanza el 20% de la población general. También en China, específicamente en la ciudad de Ningde en la provincia de Fugian se detectó una prevalencia significativa (13). En América del Sur se destacan: Brasil, donde existen cerca de 1,5 millones de personas infectadas por HTLV-1/2; Perú, donde estaría afectada el 2.3% de la población (14); así como ciertas zonas del norte Argentino (región del Chaco) (12). En las zonas más cercanas al Ecuador las cifras se comportan de forma muy similar a las observadas en el Caribe con tasas del 5% (15). Más allá de estas zonas de mayor prevalencia, se han reportado casos a lo largo de todo el continente Sudamericano. En Uruguay no contamos con estudios de prevalencia al día de hoy, contamos si con un trabajo (16) realizado en donantes de sangre donde la seroprevalencia fue estimada en

0,76% una cifra muy superior a la de zonas cercanas, la cual puede estar sesgada debido al escaso número de personas analizadas (500 muestras). Cabe destacar que este método de análisis en donantes de sangre como forma de estimación de prevalencia ha sido utilizado extensamente en todo el mundo en lugares como Irán (17), Colombia (18), Nigeria (19), Brasil (20), China (21) y Estados Unidos (22).

Así como se marcan zonas endémicas existen regiones como España y el Reino Unido donde las tasas de infección son casi despreciables (0,064% y 0,039%, respectivamente) (14).

La prevalencia varía no únicamente siguiendo factores geográficos sino que también se ve influenciada por condicionantes socio-demográficas, así como de comportamiento cultural (de riesgo individual). La prevalencia de la infección aumenta con la edad, siendo el promedio de 43 años para el Caribe y de 63 años para Japón (9). En cuanto a la distribución por sexo, predomina en el sexo femenino (14).

A su vez, el HTLV-2 sigue un patrón más restringido, siendo más prevalente entre poblaciones nativas americanas y algunas de África central, y especialmente entre usuarios de drogas intravenosas en Europa y los Estados Unidos (9).

ENFERMEDADES CAUSADAS POR HTLV I-II

La capacidad infectiva del HTLV está determinada principalmente por la respuesta inmune del huésped. Es decir, cuando ocurre la primoinfección por las vías ya conocidas, las células infectadas proliferan debido a la acción de genes como Tax y HBZ. Este crecimiento de células infectadas por HTLV es suprimido en condiciones normales por los linfocitos T del sistema inmune, logrando de esta forma contener la propagación de células infectadas (3,23).

Por esta razón es que no todas las personas infectadas por HTLV desarrollarán complicaciones. Se estima que un 90% de los portadores con HTLV permanecen asintomáticos, mientras que solamente un 10% si desarrollarán enfermedades (24).

Así, la carga viral y la respuesta inmune del huésped son los factores más importantes en la patogenia de las distintas enfermedades.

Debido al mecanismo patogénico utilizado por el HTLV-1 para cumplir su ciclo, las enfermedades que ocasiona suelen ser muy graves y diversas, pudiendo ser clasificadas en tres grandes categorías: neoplasias, síndromes inflamatorios y complicaciones infecciosas (Tabla 1) (24).

Dentro de todas estas enfermedades asociadas al HTLV-1, la Leucemia Linfocítica de Células T del Adulto (LLTA), la Paraparesia Espástica Tropical y la Dermatitis Infecciosa son las más frecuentes, las que presentan mayor tasa de mortalidad, y por ende, las que merecen mayor atención.

Tabla 1: Enfermedades asociadas con HTLV I. Extraído de “Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales”(24)

Categoría	Enfermedad	Evidencia para la asociación con HTLV-1
Enfermedades neoplásicas	Linfoma/leucemia del adulto	Reporte de casos, estudio caso control, cohorte, modelo animal
	Linfoma cutáneo	Reporte de casos
Síndromes inflamatorios	Paraparesia espástica tropical	Reporte de casos, estudio caso control, cohorte, modelo animal
	Uveítis	Reporte de casos, estudio caso control, modelo animal
	Artropatía	Reporte de casos, estudio caso control, modelo animal
	Síndrome del ojo seco	Reporte de casos, modelo animal
	Polimiositis	Reporte de casos, modelo animal
	Tiroiditis	Reporte de casos
Complicaciones infecciosas	Alveolitis	Reporte de casos
	Estrongiloidiasis	Reporte de casos, estudio caso control, cohorte
	Tuberculosis	Reporte de casos, estudio caso control
	Lepra	Reporte de casos, estudio caso control
	Sarna	Reporte de casos
	Bronquiectasias	Reporte de casos
	Paracoccidiodomicosis	Reporte de casos
Dermatitis infecciosa	Reporte de casos	

Leucemia Linfocítica de Células T del Adulto

La descripción de la LLTA es muy interesante. En el año 1977 fue descrita en Japón por Uchiyama y colaboradores una neoplasia de células T denominada leucemia/linfoma de células T del adulto o leucemia de células T del adulto (LLTA), a partir de pacientes que presentaban micosis fungoides como manifestación clínica. En un principio se creyó que la micosis fungoides se debía a la acción del HTLV y que la LLTA era causada por otros patógenos.

Sin embargo, en el año 1980 se descubrió que la LLTA era ocasionada por la infección del HTLV, y que la micosis fungoides era solamente una manifestación clínica de esta patología (3,25).

La LLTA se define como una enfermedad linfoproliferativa maligna de linfocitos TCD4+ maduros infectados por el virus HTLV (26).

Presenta una leve predominancia en hombres (relación hombre: mujer 1.5:1), y comprende un rango de edades entre los 25 y 95 años con una media de 60 años, lo que coincide con el largo período de latencia de la infección viral.

El desarrollo de LLTA se da por infección del HTLV mediante vía parenteral, sexual y vertical; siendo esta última la de mayor frecuencia (25,27,28).

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran: adenopatías periféricas (72% de los casos), lesiones de piel (53%), hepatomegalia (47%) y esplenomegalia (25%) (7, 8, 9, 10).

En la actualidad existe consenso sobre los criterios diagnósticos para LLTA asociado a HTLV y son los siguientes (25):

1. Neoplasia maligna de linfocitos T citológica y/o histológicamente comprobada.

2. Linfocitos T anormales en sangre periférica excepto en la forma linfomatosa. Los linfocitos malignos incluyen las típicas «células en flor» y linfocitos T pequeños maduros con núcleo hendido o lobulado.
3. Serología positiva para anticuerpos anti-HTLV-1.
4. Demostración de clonalidad del ADN proviral del HTLV-1.

En relación al pronóstico, a pesar de que ha mejorado en los últimos años gracias a tratamientos más eficaces, hoy en día continúa siendo reservado con una alta tasa de mortalidad (13) (29) (30).

Paraparesia Espástica Tropical

Este término ha sufrido modificaciones desde su aparición y esto se debe a su asociación con HTLV. Por esta razón en el año 1988, la OMS optó por denominarla PET/MAH (Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada al HTLV) debido a que estos síndromes compartían características similares (31,32).

La PET/MAH se define como una mielopatía progresiva, crónica, caracterizada por parálisis espástica, disfunción de esfínteres y alteraciones sensoriales en las extremidades inferiores leves a severas (33).

Las formas de infección viral más frecuentes según estudios a nivel mundial son la parenteral y sanguínea, mientras que se han observado pocos casos a partir de la vía vertical.

Se presenta en edades avanzadas con una media aproximada de 47 años y a diferencia de lo que sucede en la LLTA, es más frecuente en mujeres (la relación mujer: hombre es 2,9:1), siendo su progresión también más rápida en mujeres (3,33,34).

A nivel de las manifestaciones clínicas el inicio de la enfermedad suele ser lento, progresivo e insidioso. Se caracteriza por tener síntomas y signos neurológicos que afectan lo motor, sensitivo y autonómico.

Al inicio suele existir una afectación motora, donde se produce debilidad y rigidez de los miembros inferiores sin afectación de los miembros superiores. Se puede encontrar también historia de dolor lumbar, impotencia sexual, alteraciones urinarias como por ejemplo, nocturia, urgencia miccional, incontinencia y retención urinaria (35,36) .

A nivel de la exploración neurológica podemos evidenciar una marcha espástica, debilidad de miembros inferiores, hiperreflexia patelar, clonus y reflejo de Babinski positivo. Además, suele haber compromiso sensorial documentado por historia de hipoestusias a nivel de tobillos y dedos de los pies.

La evolución de la enfermedad es generalmente crónica y con un progresivo aumento de la discapacidad física del paciente, lo que lleva a que un 50% de los enfermos necesiten silla de ruedas y otros requieran de prótesis para poder deambular, lo que indica que el pronóstico de la enfermedad sea poco alentador (31,32,34).

El diagnóstico de PET/MAH debe tener en cuenta ciertas consideraciones.

En primer lugar se deben excluir otros diagnósticos diferenciales como mielopatías y polirradiculoneuropatías crónicas, en segundo lugar se debe partir de la premisa que la presencia de signos y síntomas sensitivos y autonómicos es poco habitual y su ausencia no debe invalidar el diagnóstico, y en tercer lugar para certificar la presencia de esta enfermedad se debe constatar, además de las manifestaciones clínicas (sobre todo de origen motor), la presencia de anticuerpos anti HTLV-1 en sangre y positividad para HTLV en líquido cefalorraquídeo (LCR) (31–33,37).

Como aspecto a futuro queremos señalar que desde hace unos años y con el conocimiento molecular se ha podido identificar ciertos blancos terapéuticos por ejemplo las proteínas virales HBZ y Tax, las cuales han abierto la posibilidad de desarrollar nuevas modalidades terapéuticas, tal es el caso de vacunas, aunque hasta la fecha no han sido utilizadas aún (29,38–43).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La reactividad para HTLV se detecta mediante técnicas de tamizaje como ELISA, Inmunofluorescencia indirecta (IFI) o aglutinación de partículas de gelatina (AP). El diagnóstico debe confirmarse posteriormente mediante Western Blot (WB). La PCR en tiempo real se puede usar para cuantificar la carga viral (células infectadas) y diferenciar HTLV-I de HTLV-II. Debido a que el WB no es de fácil acceso, a nivel regional se ha propuesto un nuevo algoritmo de tamizaje que permita descartar con más facilidad y a menor costo los falsos reactivos. La combinación de tamizaje que dio mejor resultado para dicho fin fue ELISA Murex/AP. De ser reactivo el ELISA Murex a continuación se realiza AP. De ser no reactivo la AP se considera negativo para infección por HTLV, y se informa de ello al paciente, de esta forma se reduce el número de muestras que requieren ser confirmadas.(3,6,44).

En Uruguay actualmente se realiza el tamizaje a los donantes de sangre con el test ABBOTT PRISM®, aunque previamente también se ha usado el test Murex; (que a partir de junio del 2010 pertenece a DiaSorin) (45). Ambos estudios son test de ELISA tipo “sándwich” y cuentan con una alta especificidad teórica estimada ($\geq 99.9\%$ y $\geq 99,5\%$ respectivamente) (26,46,47).

El método de screening ABBOTT PRISM® es un inmunoensayo de quimioluminiscencia desarrollado in vitro para la detección de anticuerpos contra HTLV-I/II en plasma o suero humano. El mismo no puede diferenciar entre HTLV-I y HTLV-II (48).

Por otro lado, no se cuenta a nivel nacional con laboratorios que realicen las pruebas confirmatorias de la infección por HTLV. Esto genera incertidumbre en el diagnóstico de los donantes de sangre que se detectan como reactivos para anticuerpos contra HTLV.

Tras una búsqueda bibliográfica sistemática en diferentes sociedades científicas y organismos estatales sobre guías de prácticas clínicas, accedimos a tres guías que explican la forma en la que se deberían manejar clínicamente y tratar a pacientes seropositivos para HTLV I-II.

Lo que se recomienda primariamente en todo paciente que tenga un resultado seguro y confirmado de HTLV I-II es consejería acerca del virus (6,49,50), considerando que esta es una infección crónica y de la cual pueden surgir complicaciones y otras enfermedades asociadas. La guía estadounidense (49) recomienda que antes de la consejería se tipifique el virus (HTLV I o II) si se tuviesen los métodos para esto, debido a que ambos virus tienen diferentes epidemiología y asociaciones de enfermedades.

Como primer paso, a todo paciente infectado por HTLV se le debe explicar que el virus lo tendrá toda su vida, pero que difiere del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), que no tendrá SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), y que por estar infectado no desarrollará enfermedad en forma segura sino que puede permanecer asintomático (6).

Es aconsejable que el paciente tenga un médico de cabecera, quien lo pueda orientar en el control, seguimiento y evacuación de dudas que le puedan surgir acerca de la infección. El médico le debe realizar una anamnesis y examen físico general, incluyendo exploración neurológica y buscando manifestaciones precoces que puedan indicar complicaciones o enfermedades asociadas, como adenomegalias, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas, síndrome del ojo seco, alteraciones de fuerza muscular, de los reflejos, de la sensibilidad y de los esfínteres (6). Si los exámenes clínicos y neurológicos son normales se recomienda ser reevaluados en un periodo de 6-12 meses, y ante la presencia de cualquier síntoma o signo que presente el paciente debe ser derivado a un médico especialista dependiendo de la sintomatología (hematólogo, neurólogo, dermatólogo, entre otros) (6). Se recomienda la búsqueda de tamizaje serológico de otras enfermedades como infección por virus de la hepatitis B, de la hepatitis C y VIH.

Para una evaluación inicial del paciente seropositivo se considera realizar hemograma con lámina buscando atopías en la líneas leucocitaria, dosificación de LDH (Lactato Deshidrogenasa) y calcemia, radiografía de tórax para evaluar la existencia de masas mediastinales y examen parasitológico de heces (6).

Se considera importante ampliar la búsqueda de serología para HTLV I-II en pareja e hijos debido a su forma de transmisión.

También el médico debe hacer hincapié en la prevención de la transmisión del virus a personas sanas, educando al paciente seropositivo en cuanto a que no done sangre, semen,

órganos o tejidos, que no comparta agujas ni jeringas, abstenerse de dar de amamantar, así como utilización de preservativo en las relaciones sexuales (49).

OBJETIVO GENERAL

Identificar la problemática existente en torno a la infección por el Virus Linfotrópico de células T Humanas en el Uruguay

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Estimar la prevalencia de infección por HTLV por métodos de screening en donantes de bancos de sangre del Uruguay
- Indagar sobre el uso de técnicas confirmatorias en pacientes seropositivos para HTLV I-II en Uruguay.
- Identificar y analizar la existencia de protocolos y su aplicación para el manejo clínico de pacientes seropositivos en nuestro país.
- Comparar las cifras obtenidas de prevalencia de HTLV I-II con las últimas cifras de VIH publicadas por el Ministerio de Salud Publica.

METODOLOGIA

El tipo de estudio que se utilizó en este trabajo fue descriptivo, observacional y transversal. El mismo constó de una revisión bibliográfica sistemática sobre el tema (desde la biología del virus a los aspectos clínicos relacionados a la infección), y una investigación. La investigación tuvo como población de estudio a los donantes de sangre de diferentes servicios de hemoterapia de Uruguay en los años 2012, 2013 y 2014.

Los datos fueron recolectados a partir de los "Informes de actividad de los servicios de hemoterapia del Uruguay" para el periodo de estudio 2012, 2013 y 2014. Dicho informe fue realizado con la información mensual enviada de cada centro del Uruguay al Servicio Nacional de Sangre, el cual actúa como órgano rector. Teniendo en cuenta los aspectos éticos y la confidencialidad los datos fueron anonimizados por cada servicio al momento de enviar sus reportes. Los mismos fueron brindados por el Profesor Director del Servicio de Medicina Transfusional del Hospital de Clinicas "Dr. Manuel Quintela".

El desarrollo de este trabajo contó con el análisis y la aprobación del Comité de Bioética de la Facultad de Medicina.

Los criterios de inclusión utilizados para conformar la muestra fueron aquellos establecidos por los bancos de sangre para recibir donantes, los mismos son: edad entre 18 y 65

años, peso mayor a 50 Kg, no tener ninguna enfermedad de transmisión sanguínea conocida, cédula de identidad vigente, ayuno de por lo menos 4 horas de sólidos y lácteos, haber descansado como mínimo 6 horas la noche anterior y no haber donado sangre por lo menos 3 meses antes para hombres y 4 meses antes para mujeres. Los criterios de exclusión fueron establecidos por los servicios de hemoterapia siendo clasificados por rechazo en laboratorio o en consultorio.

La variable principal de estudio es seropositividad de HTLV I-II en la muestra general de donantes de sangre de Uruguay. La misma es obtenida en cada centro de hemoterapia por técnicas serológicas de despistaje. A partir de este resultado se pudo estimar el porcentaje de prevalencia de HTLV I-II en Uruguay en el período de estudio en los donantes de sangre, esta se estimó como el porcentaje del número de unidades efectivas positivas sobre el número de muestras totales analizadas.

En base a la población seropositiva para HTLV I-II estudiamos otras variables accesorias; proporción de HTLV I-II por subsector asistencial - A.S.S.E (Administración de Servicios de Salud del Estado), Oficial (Hospital Policial, Militar, Hospital de Clínicas y Banco de Seguro del Estado), Mutuales, Privados - la cual se definirá como los casos seropositivos obtenidos en cada subsector de HTLV I-II sobre los donantes totales en ese mismo subsector. Para contrastar esta proporción se realizara un test de comparación de proporciones teniendo en cuenta que la muestra será de donantes del subsector sin ser estos usuarios del mismo.

Otra variable a estudiar fue la proporción de seropositividad para HTLV I-II por región, definiendo una región norte y una región sur separadas por el Río Negro, definiéndola como el número de casos seropositivos para HTLV I-II de los servicios de hemoterapia de cada región sobre el número total de donantes de esos mismos servicios. Para contrastar esta proporción se utilizó un test de comparación de proporciones independientes para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las mismas.

Para llevar a cabo los otros objetivos específicos se estudiaron los protocolos de seguimiento de donantes de sangre seropositivos para HTLV I-II que se obtienen por screening en bancos de hemoterapia del Uruguay. Esto incluye recabar información acerca de los protocolos de comunicación de resultados al donante, la realización de estudios confirmatorios, el seguimiento de variables clínicas y paraclínicas en base al desarrollo de posibles patologías a futuro, la prevención de riesgos y contagios así como la posibilidad de tratamiento e indicaciones al paciente. Para ello se analizaron pautas de práctica clínica, mundiales y locales, acerca del procedimiento que se debe llevar a cabo en pacientes seropositivos para HTLV y se contrastó con la información acerca de la práctica diaria en nuestro medio; que se obtuvo a partir de entrevistas realizadas a informantes calificados de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, del Servicio de

Hemoterapia Departamento de Patología Clínica del Hospital de Clínicas y del Servicio Nacional de Sangre, entre otros. Para cada una de dichas entrevistas se obtuvo un consentimiento informado específico.

Como este trabajo será el primero en nuestro país con una muestra relevante que hace referencia a la investigación de la prevalencia de HTLV I-II y a su manejo clínico actual, consideramos de fundamental importancia la devolución de los datos a los servicios participantes a través de un informe con los resultados obtenidos. Además se realizará una presentación de poster en la "Jornadas de Metodología Científica" de la Facultad de Medicina donde se comunicaran los datos obtenidos de la investigación a los distintos participantes de la misma.

Para el análisis de datos se utilizara Microsoft Office Excel 2007 y EPIDAT versión 3.1.

RESULTADOS

Prevalencia total de donantes de sangre seropositivos para HTLV I-II en Uruguay en el período 2012-2014

Se estudiaron un total de 297.371 de datos efectivos (101.859 en el año 2012, 97.868 en el año 2013 y 97.644 en el año 2014).

La prevalencia total de muestras efectivas positivas para HTLV I-II en donantes de sangre del Uruguay en el período 2012-2014 fue de 0,13%, 0,19% en 2012, 0,10% en 2013 y 0,10% en 2014 (Ver Tabla 2 y Figura 6).

Tabla 2 - Prevalencia país por años			
Años	Unidades efectivas	Unidades efectivas positivas para HTLV I-II	Prevalencia
2012	101.859	190	0,19%
2013	97.868	100	0,10%
2014	97.644	98	0,10%
Promedio período 2012-2014	297.371	388	0,13%

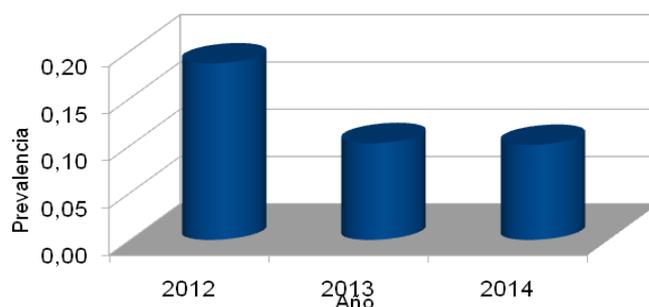


Figura 6. Prevalencia de HTLV I-II en donantes de sangre en Uruguay en período 2012-2014

Estos valores son comparables a los obtenidos en otras publicaciones realizadas en donantes de sangre en otros países de América Latina como Argentina (prevalencia de 0,1%) y Brasil (prevalencia de 0,3%). La prevalencia obtenida en este estudio subestima la prevalencia de toda la población del Uruguay debido a que está estimada en base a una población sesgada por grandes criterios de exclusión. Si bien lo dicho anteriormente demuestra que no es la muestra más adecuada para estimar la prevalencia poblacional de un país, es la más factible de realizar en la situación actual debido a que no se realiza test de HTLV I - II a la población general.

Se debe destacar la existencia de un estudio previo de seroprevalencia de HTLV I-II en nuestro país (16) publicado en 1992 pero a diferencia de nuestro trabajo, la muestra que se utilizó fue de 498 pacientes que incluyó donantes de sangre y poblaciones de riesgo como usuarios de drogas intravenosas por ejemplo. Éste estudio estimó una prevalencia de 0,75%, distando sensiblemente del valor obtenido en el presente trabajo. Esta diferencia podría ser explicada por la muestra más pequeña y heterogénea analizada en el trabajo anterior.

Prevalencia anual y distribución por subsectores (ASSE, Mutual, Oficial, Privado) en pacientes seropositivos para HTLV I-II en el periodo 2012-2014

En el año 2012 se analizaron 101.859 unidades de todo el país; de las cuales 190 fueron positivas para el HTLV I-II correspondiéndole una prevalencia de 0.19% (Ver Tabla 3).

En este total se registraron comportamientos heterogéneos en la distribución de los diferentes subsectores analizados. Por una parte, el 73,7% de las unidades efectivas positivas corresponden al subsector de ASSE, mientras que el 26,3% restante corresponde a los subsectores Mutual (22,1%) y Privado (4,2%), en tanto el subsector Oficial no presentó unidades positivas para HTLV I-II (Ver Figura 7 y Figura 8).

Tabla 3- Resultados de muestras año 2012

Subsector	Unidades efectivas	Unidades positivas para HTLV I-II	Prevalencia	Porcentaje del total de seropositivos para HTLV por subsector
ASSE	47.292	140	0,30%	73,7
Oficial	6.206	0	0,00%	0,0
Mutual	41.508	42	0,10%	22,1
Privado	6.853	8	0,12%	4,2
Total País	101.859	190	0,19%	

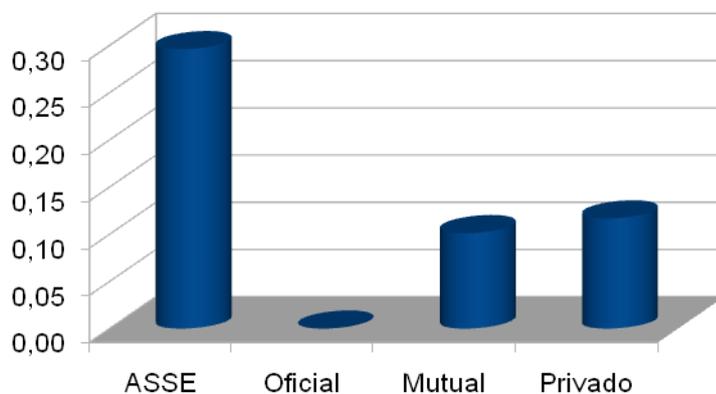


Figura 7. Prevalencia por subsector año 2012

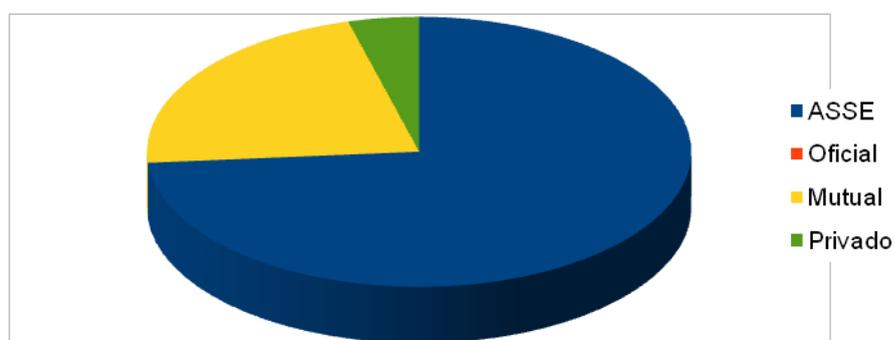


Figura 8. Porcentaje del total de seropositivos para HTLV por subsector año 2012

Tabla 4 - Resultados de muestras año 2013

Subsector	Unidades efectivas	Unidades positivas para HTLV I-II	Prevalencia	Porcentaje del total de seropositivos para HTLV por subsector
ASSE	46.361	41	0,09%	41,0
Oficial	3.495	3	0,09%	3,0
Mutual	40.715	41	0,10%	41,0
Privado	7.297	15	0,21%	15,0
Total País	97.868	100	0,10%	

En el año 2013 se analizaron 97.868 unidades de todo el país, de las cuales 100 fueron positivas para HTLV I - II correspondiéndole una prevalencia de 0.10% (Ver Tabla 4). A diferencia de lo que se observó en la tabla 3 y Figuras 7 y 8, donde se veía un comportamiento heterogéneo en la distribución de los subsectores, se pudo constatar en este caso un comportamiento más homogéneo. Por una parte el 82,0% de las unidades efectivas positivas correspondieron al subsector ASSE (41,0%) y Mutual (41,0%), mientras que lo restante correspondió al subsector Oficial (3,0%) y Privado (15%). (Ver Figura 9 y Figura 10).

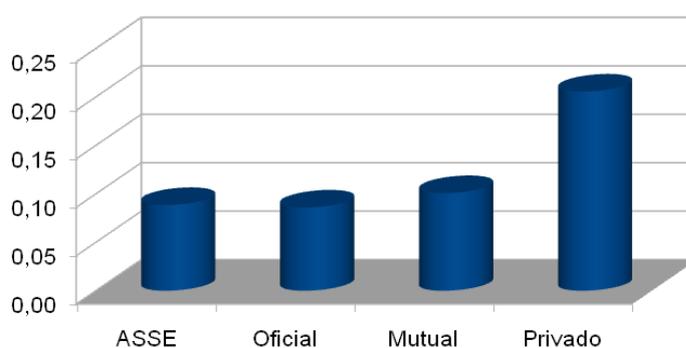


Figura 9. Prevalencia por subsector año 2013

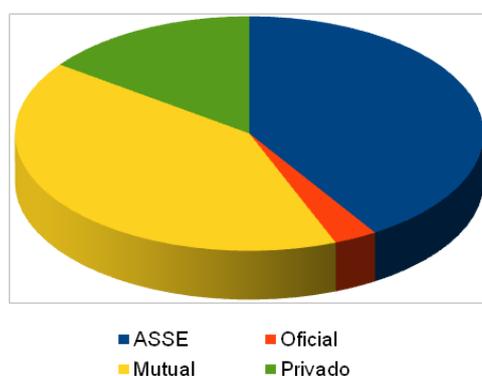


Figura 10. Porcentaje del total de seropositivos para HTLV por subsector año 2013

En el 2014 se analizaron 97.644 unidades de todo el país; de las cuales 98 fueron positivas para el HTLV I- II correspondiéndole una prevalencia de 0.0010 (Ver Tabla 5). A partir de la misma se puede observar un comportamiento homogéneo similar a lo que ocurría en el año anterior. El 86.8 % de las unidades efectivas positivas correspondieron al subsector de ASSE (43,9%)y Mutua (42,9%) mientras que 13,1% restante corresponde al Subsector Oficial (8,2%) y Privado (5,1%) (Ver Figura 11 y Figura 12).

Tabla 5 - Resultados de muestras año 2014				
Subsector	Unidades efectivas	Unidades positivas para HTLV I-II	Prevalencia	Porcentaje del total de seropositivos para HTLV por subsector
ASSE	45109	43	0,10%	43,9
Oficial	5231	8	0,15%	8,2
Mutual	39998	42	0,11%	42,9
Privado	7306	5	0,07%	5,1
Total País	97644	98	0,10%	

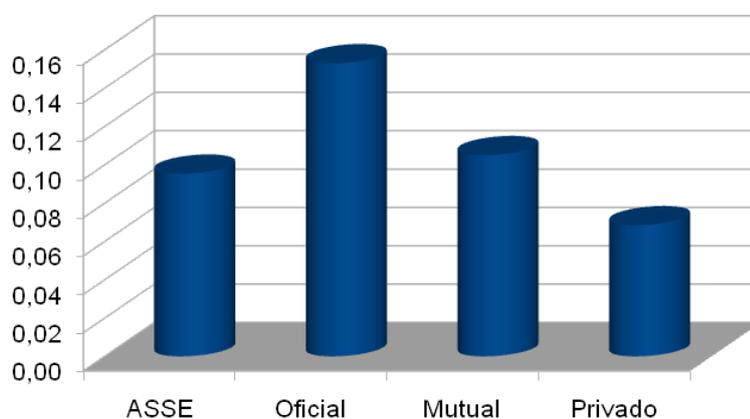


Figura 11. Prevalencia por subsector año 2014

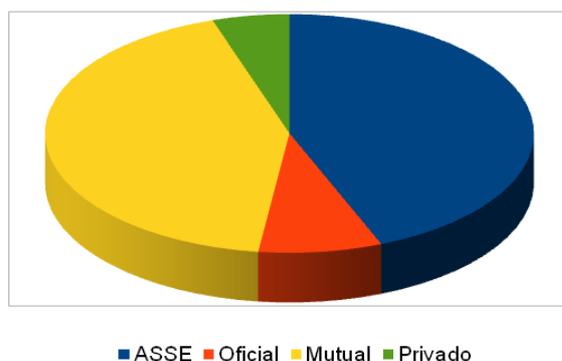


Figura 12. Porcentaje del total de seropositivos para HTLV por subsector año 2014

Comparación de proporciones de ASSE - Oficial vs. Mutual - Privado

Debido a que las muestras provenientes del subsector Oficial se analizan en ASSE, se optó por unificar dichos servicios para compararlo con los subsectores Mutual - Privado de seropositivos para HTLV I-II en el período 2012-2014. De dicho análisis se obtuvieron los datos expresados en la Tabla 6. De la comparación por el test de proporciones realizado (ver Anexo) se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0006$) entre las proporciones de ASSE - Oficial vs Mutual -Privado con un alfa menor a 5%, concluyendo que ésta es mayor en el sector ASSE- Oficial.

Es de destacar que en el año 2012 se utilizó un test de screening diferente (ELISA Inmunoanálisis) al utilizado en los años 2013 y 2014 (Quimioluminiscencia) lo que sesga las comparaciones de los grupos. Teniendo esto en cuenta se volvió a comparar solamente las proporciones de los subsectores ASSE-Oficial vs Mutual -Privado en los años 2013 y 2014, no encontrándose diferencias significativas ($p=0.3957$) para un alfa menor a 5% (ver Anexo).

Tabla 6- Proporción de seropositivos para HTLV I-II en el período 2012-2014			
Grupo de subsectores	Unidades efectivas analizadas	Unidades efectivas positivas para HTLV I-II	Proporción (%)
ASSE-Oficial	153.694	235	0,153
Mutual-Privado	143.677	153	0,106

Distribución de prevalencia entre las regiones Norte y Sur del Uruguay

De la distribución correspondiente a la prevalencia total de HTLV en el año 2013 y 2014 podemos observar una diferencia entre los departamentos al sur y al norte del Río Negro. Es decir, al sur del Río Negro la prevalencia fue de 0,09% mientras que al norte del Río Negro la prevalencia fue de 0,20% (Tabla 7 y Figura 13).

Tabla 7 - Prevalencia de Seropositivos para HTLV I-II por región en el periodo 2013-2014			
Región	Unidades efectivas periodo 2013-2014	Unidades efectivas positivas para HTLV I-II 2013-2014	Prevalencia 2013-2014
Norte del Río Negro	19.641	39	0,0020
Sur del Río Negro	175.871	159	0,0009

Se analizaron un total de 195.509 muestras en los años 2013 y 2014, de los cuales 175.868 fueron del sur y 19.641 del norte (Tabla 7). Para comparar dichas regiones se realizó un test de comparación de proporciones (ver Anexo) en el cual se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$) con un alfa menor de 5%, concluyendo que es mayor la proporción de seropositivos en el norte del Río Negro. Sería importante analizar en cada departamento y por subsector la seroprevalencia para HTLV I y II.



Figura 13. Prevalencia región Norte y Sur del Río Negro. Año 2013-2014

Comparación con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

La seroprevalencia de HTLV I-II en donantes de sangre observada en el periodo 2012-2014 es comparable a la observada para el VIH en esa población y período (datos aportados por el Servicio de Hemoterapia del Hospital de Clínicas). Este comportamiento similar se da en virus que comparten varias características biológicas, destacando entre ellas sus vías de transmisión.

Debemos considerar que la población analizada en este trabajo es aquella que no reúne los criterios de exclusión para donar sangre. En este sentido, se debería realizar un estudio de prevalencia con un muestreo representativo de la población general, para asegurar que la prevalencia de ambas infecciones es comparable.

De todas formas, y considerando que el último dato publicado por el Ministerio de Salud Pública sobre la prevalencia en la población general del VIH es de 0.5% (51) se podría plantear que la prevalencia de HTLV I-II en la población general podría ser mayor que el resultado obtenido en el presente trabajo.

Análisis de disponibilidad de métodos de diagnóstico confirmatorio, protocolo de manejo clínico y seguimiento de pacientes seropositivos de HTLV I-II en Uruguay

La información que se desprendió de la entrevista con un referente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas es que no están disponibles en nuestro país métodos confirmatorios para muestras reactivas en ensayos de screening para HTLV I-II. Actualmente si alguien quiere confirmar la infección por HTLV I-II debe hacerlo por sus propios medios; no hay instituciones que realicen dicho estudio en el país, aunque sí existe la posibilidad de realizarlo en el exterior a un costo elevado. Confirmó que se realizan test de screening para HTLV solamente a los donantes de sangre en Uruguay, excluyendo así a poblaciones de riesgo.

Otro de los puntos importantes de la entrevista fue enfocarnos en el procedimiento luego de encontrar una muestra con resultado positivo. De este enfoque obtuvimos que actualmente no existe una guía de práctica clínica nacional en la cual los profesionales puedan basarse. Esto genera más chances de que existan múltiples diferencias en la recomendación y la información que se les brinda a las personas que resultan como reactivas para HTLV en Uruguay.

Se mencionó que son pocos los pacientes que llegan por año a la consulta de Infectología con un resultado reactivo para HTLV. Lo que se propone en dicho servicio es brindar información acerca del HTLV a los pacientes, y sobre todo diferenciarlo del VIH. A su vez, se le explica la situación actual en la cual no hay disponibles métodos que confirmen esta infección en el país. Se aclara a los pacientes que existe la posibilidad de no estar infectado debido a un resultado falso positivo con el método de screening, y que son muy pocas las chances de desarrollar una enfermedad en caso de que sea confirmada la infección. Se recomienda también continuar con una vida normal y se evacúan las dudas que surjan. En general luego de una primera consulta no hay indicación de volver a citarlo a no ser que aparezcan síntomas relacionados a la infección por HTLV.

Finalmente, afirmó que es posible generar cambios en Uruguay con respecto a la situación actual en tanto se argumente la necesidad de obtener al menos un test confirmatorio

disponible para todo el país. Nos comunicó la idea de generar en primera instancia una devolución de esta investigación a los servicios de hemoterapia del país a través de folletos informativos, y coincidimos que sería bueno en un futuro lograr una guía de práctica clínica nacional acerca del HTLV I-II.

De la entrevista con el referente del Servicio de Hemoterapia del Hospital de Clínicas se evaluaron los siguientes temas: comunicación de resultados al paciente con resultado positivo para HTLV I-II en el screening, existencia de test confirmatorios y su uso, manejo y seguimiento del paciente con serología positiva, métodos de screening utilizados durante los periodos analizados (2012-2013-2014), sectorización de la serología.

El primer ítem abordado durante la entrevista fue la sectorización y centralización de los centros encargados de realizar la serología a las unidades efectivas donadas. Para un total de cerca de 100.000 unidades anuales la distribución según centros fue aproximadamente la que sigue:

- CASMU 10.000
- Asociación Española 11.000
- Casa de Galicia 8.000
- Medica Uruguaya 4.000
- ASSE alrededor de 67.000

Se nos comentó que, a diferencia de lo que sucede en otros sectores de la medicina donde existe una tendencia a la descentralización de los servicios, en el ámbito de la donación de sangre se ha demostrado que la centralización del análisis serológico obtiene mejores resultados, vinculado posiblemente a la variabilidad entre laboratorios.

Luego se indagó acerca de los métodos de screening utilizados durante los años 2012, 2013 y 2014 para HTLV I-II. Lo que se obtuvo fue que durante el año 2012 se usó el método de ELISA por Inmunoanálisis, y que durante los años 2013 y 2014 se comenzó con el uso de quimioluminiscencia. Esta información adquiere especial relevancia ya que podría explicar algunas de las diferencias observadas durante el análisis de datos.

Se consultó acerca de la existencia de métodos confirmatorios y se nos informó que al día de hoy no existen en Uruguay formas de confirmar la infección por HTLV, lo cual coincide con la información de la cátedra de Infectología en la entrevista previa. Se aclaró también, que los bancos de sangre no cumplen con una función diagnóstica, siendo el objetivo del análisis serológico únicamente identificar las unidades efectivas a descartar.

Por último, se preguntó acerca del manejo del paciente con resultado positivo y la comunicación de resultados. Se nos informó que la tasa de serología positiva total para todas las patologías analizadas está próxima al 5% (alrededor de 5000 personas anualmente). A estos

donantes con resultado positivo se les envía una carta citatoria informándoles de la situación, pero menos de 20% de los individuos citados concurren.

Para el caso del HTLV no existe protocolo de manejo posterior a una serología positiva, y de existir no sería de resorte del banco de sangre. También se argumentó que al no existir un test confirmatorio no se está en condiciones de informar al paciente que es portador de una patología, únicamente que sus resultados mediante una técnica de screening dieron alterados.

Como comentario final se dijo que, aunque no se trate de una infección con una alta prevalencia, el manejo del paciente HTLV seropositivo representa un problema, tanto para los bancos de sangre como para los servicios de Infectología, ya que al no existir forma alguna de confirmarla o protocolos de respuesta como los existentes para VIH, los pacientes quedan en un limbo asistencial.

Con relación a la entrevista con la referente del Departamento de Patología Clínica del Hospital de Clínicas se volvieron a remarcar conceptos de las entrevistas anteriores como por ejemplo que no existen test confirmatorios para HTLV I-II en Uruguay.

Lo destacable de la entrevista es que no se maneja como una opción viable o rentable la compra de un kit de método confirmatorio para el país debido a su alto costo. También expresó que a pesar de que un test confirmatorio sella el diagnóstico de infección por HTLV I-II, el mismo no redundaría en un beneficio para el paciente dado que no hay tratamiento específico para la infección, además del hecho ya comentado de que el paciente puede permanecer asintomático toda su vida. Lo que sí tendría implicancias sería realizar una consejería a todo paciente seropositivo para evitar la propagación de la infección.

Como alternativa para confirmar los resultados propone la realización de una PCR desarrollada en el país, en un laboratorio centralizado o de referencia, lo cual abriría un camino a los posibles manejos y tratamiento de pacientes a futuro.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La seropositividad para HTLV I-II y el manejo en donantes de sangre durante el período 2012-2014 en Uruguay muestra una situación caracterizada por la presencia estimada de un número importante de individuos infectados por HTLV y por la inexistencia de métodos confirmatorios y protocolos de manejo clínico en nuestro país.

En este trabajo encontramos que la prevalencia de seropositivos para HTLV I y II en donantes de sangre en Uruguay fue de 0,13%. A su vez encontramos que estos resultados son comparables con los observados en diferentes zonas no endémicas a lo largo del mundo. Sin embargo, encontramos una diferencia significativa de prevalencia entre donantes al sur (0,09%) y al norte (0,2%) del Rio Negro. Estos resultados deberían analizarse con más profundidad por cada departamento y por subsector.

Si extrapolamos a la población general el resultado obtenido de la seroprevalencia para HTLV en donantes de sangre, podríamos plantear la existencia de un número superior a 4500 seropositivos en el Uruguay. Este número posiblemente esté subestimado ya que no incluye personas excluidas del sistema de donación por pertenecer a poblaciones de riesgo. De todas formas, este número indica que esta situación debería ser considerada como un problema a ser atendido por el sistema sanitario nacional.

Del análisis de las entrevistas realizadas concluimos que: 1)- no existe un método confirmatorio disponible a nivel nacional, y se considera importante tener un adecuado acceso al mismo; y 2)- no existe un protocolo de manejo clínico y seguimiento de los individuos seropositivos, y se considera importante generarlo.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, surgen algunas perspectivas para continuar con esta línea en un futuro. Por un lado, el desarrollo y/o el acceso a técnicas confirmatorias para la infección por HTLV, lo cual permitirá tener un panorama más exacto de la situación epidemiológica que se tiene en la actualidad, y por otro lado, sería importante para los pacientes infectados y para el cuerpo médico la creación de un protocolo consensuado de manejo y seguimiento clínico de los enfermos para nuestro país, lo que redundaría en un mejor procesamiento de los datos, análisis de los mismos y toma de decisiones. Creemos que esto sería muy beneficioso y podría cambiar la calidad de asistencia en la población seropositiva, mientras se espera el desarrollo de nuevas terapéuticas para combatir la infección contra HTLV.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen a: Dra. Lourdes Viano, Dr. Ismael Rodríguez, Dra. Zaida Arteta, Dra. Raquel Ballesté y Dra. Mariela Garau por su colaboración y contribución al desarrollo del presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cordeiro N, Taroco R. Retrovirus y VIH. Artículo Dispon en Internet [https://docs google ...](https://docs.google.com/...) [Internet]. 1980;449–76. Available from: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/retrovirus.pdf>
2. Zhao T. The Role of HBZ in HTLV-1-Induced Oncogenesis. *Viruses*. 2016;8(2):34.
3. Goff SP. Chapter 47: Retroviridae. In: Knipe D, editor. *Fields Virology*. 6th ed. 2013. p. 1424–501.
4. Matsuoka M, Jeang K. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nature*. 2007;7(April):270–81.
5. Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*. 2005;1:4–7.
6. Ministério da Saúde do Brasil. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV. *Secr Vigilância em Saúde Dep DST, Aids e Hepatites Virais* [Internet]. 2013; Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56099/htlv_manual_final_pdf_25082.pdf
7. Canaval J. No Title [Internet]. Available from: <http://aupec.univalle.edu.co/informes/ene99/paraparesia.html>
8. Goff SP. Chapter 47. In: Knipe D, editor. *Fields Virology*. 6th ed. 2013. p. 1424–501.
9. Guimaraes de Souza V, Lobato Martins M, Carneiro-Proietti AB, Januario JN, Ladeira R V, Silva CM, et al. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in Sao Luis, state of Maranhao, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(2):159–62.
10. Paiva A. Origin and prevalence of Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas. *Rev Inst Med trop Sao Paulo*. 2015;57(1):1–13.
11. Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer*. 2000;85(3):319–24.
12. Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-Cell Leukemia: A Review of Epidemiological Evidence. *Front Microbiol*. 2012;3(September):1–13.
13. Ghezeldasht SA, Shirdel A, Assarehzadegan MA, Rahimi H, Miri R, Rezaee S a R. Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Oncogenesis : Molecular Aspects of Virus and Host Interactions in Pathogenesis of Adult T cell. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;8.
14. Melamed A, Witkover AD, Laydon DJ, Brown R, Ladell K, Miners K, et al. Clonality of

- HTLV-2 in Natural Infection. *PLOS Pathog.* 2014;10(3).
15. Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: New directions in clinical research. *Clin Cancer Res.* 2014;20(20):5217–25.
 16. Guillermo M et al. HTLV_I_and_HTLV_II_Infection_in_Uruguay_.16.pdf. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5:743–7.
 17. Hedayati-Moghaddam MR, Tehranian F, Bayati M. Human T-Lymphotropic virus type I (HTLV-1) infection among Iranian blood donors: First case-control study on the risk factors. *Viruses.* 2015;7(11):5736–45.
 18. Martínez-Nieto O, Isaza-Ruget M, Rangel-Espinosa N, Morales-Reyes OL. 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.* 2007;9(2):253–61.
 19. Okoye AE, Ibegbulam OG, Onoh RC, Ugwu NI, Anigbo CS, Nonyelu CE. Seroprevalence of human T-cell lymphoma/leukemia virus type-1 (HTLV-1) antibodies among blood donors at Enugu, Nigeria. *J Blood Med.* 2015;6:31–6.
 20. Viana GMDC, Nascimento MDDSB, de Oliveira RAS, Dos Santos AC, Galvão CDS, da Silva MACN. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter. Academia Espa;* 2014;36(1):50–3.
 21. Xie J, Ge S, Zhang Y, Lin Y, Ni H, Zhang J, et al. The Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Infection among Blood Donors in Southeast China, 2004-2013. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(4):2004–13.
 22. Chang YB, Kaidarova Z, Hindes D, Bravo M, Kiely N, Kamel H, et al. Seroprevalence and demographic determinants of human T-lymphotropic virus Type 1 and 2 infections among first-time blood donors-United States, 2000-2009. *J Infect Dis.* 2014;209(4):523–31.
 23. Schäfer G, Blumenthal MJ, Katz AA. Interaction of Human Tumor Viruses with Host Cell Surface Receptors and Cell Entry. *Viruses.* 2015;7:2592–617.
 24. Guirao-Goris J., Olmedo Salas A. El Artículo De Revisión. *Rev Iberoam Enferm Comunitaria.* 2008;1(1):6.
 25. Picón EB De, Moreno Y, Tachón B, Ordoñez Y, Morales M. Leucemia / linfoma de células T del adulto asociado al virus linfotrópico humano tipo 1 . Presentación de cuatro casos con enfermedad de inicio cutáneo y revisión de la literatura . *Dermatología Venez.* 2004;42(2):23–9.
 26. Bangham, C. Ratner L. How does HTLV-1 cause adult T-cell Leukaemia/lymphoma (ATL)? *Curr Opin Virol.* 2015;8(12):1699–712.

27. Ruiz Roig, N. Climent, F. Servitje O et al. Afectación Cutánea en linfoma/leucemia de células T del Adulto. 2012;(1).
28. Provencio, Mariano. Sánchez A. Linfoma de Células T: Información general sobre la enfermedad. Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. Madrid; 2009;
29. Kato K, Akashi K. Recent advances in therapeutic approaches for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Viruses*. 2015;7(12):6604–12.
30. Rozman C. *Medicina Interna*. 17th ed. Elsevier; 2012. 1021-1035 p.
31. Salamano R, Vuliió J, Suvio E, Torres J, Pietru M, Russi JC, et al. Paraparesia asociada al HTLV-1 . Una nueva enfermedad en Uruguay : a propósito de dos casos clínicos. *Rev Médica del Uruguay*. 1998;14(1):69–72.
32. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy : Clinical , epidemiological , virological and therapeutic aspects ´ sie spastique tropicale : aspects clinique , e. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012;168(3):257–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.12.006>
33. Salcedo-cifuentes M, Domínguez MC, García-vallejo F. Epidemiología genómica y paraparesia espástica tropical asociada a la infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1. 2011;1(5):422–31.
34. Rosero F, Aguirre C, Rosero M, Luisa D, Zuluaga O, Rosero A. *Neurología Argentina*. 2011;3(4):229–33.
35. Enose-Akahata Y, Caruso B, Haner B, Charlip E, Nair G, Massoud R, et al. Development of neurologic diseases in a patient with primate T lymphotropic virus type 1 (PTLV-1). *Retrovirology*. BioMed Central; 2016;13(1):56.
36. Souza A, Tanajura D, Toledo-Cornell C, Santos S, EM C, Anselmo S, et al. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(5):545–52.
37. Buell KG, Puri A, Demontis MA, Short CL, Adonis A, Haddow J, et al. Effect of Pulsed Methylprednisolone on Pain , in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy. 2016;1–14.
38. Giam C-Z, Semmes O. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses*. 2016;8(6):161.
39. Fujii H, Shimizu M, Miyagi T, Kunihiro M, Tanaka R, Takahashi Y, et al. A potential of an Anti-HTLV-I gp46 neutralizing monoclonal antibody (LAT-27) for passive immunization against both horizontal and mother-to-child vertical infection with human T cell leukemia virus type-I. *Viruses*. 2016;8(2).

40. Sá KN, Macêd MC, Andrade RP, Mendes SD, Martins J V., Baptista AF. Physiotherapy for human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: Review of the literature and future perspectives. *J Multidiscip Healthc*. 2015;8:117–25.
41. Yared J, Kimball A. Optimizing Management of Patients with Adult T Cell Leukemia-Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2015;7(4):2318–29.
42. Mesnard JM, Barbeau B, Césaire R, Péloponèse JM. Roles of HTLV-1 basic Zip factor (HBZ) in viral chronicity and leukemic transformation. potential new therapeutic approaches to prevent and treat HTLV-1-related diseases. *Viruses*. 2015;7(12):6490–505.
43. De Flora S, La Maestra S. Epidemiology of cancers of infectious origin and prevention strategies. *J Prev Med Hyg*. 2014;56(1):E15–20.
44. Moreno C, Balangero M, Barbás MG, Cudolá A, Gallego S. Diagnóstico serológico de HTLV-1/2: Combinación de técnicas de tamizaje para definir el estatus serológico en donantes de sangre. *Rev Argent Microbiol. Elsevier*; 2013;45(3):165–8.
45. Htlv M. Murex HTLV I + II. *DiaSorin*. 2009;23–30.
46. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. Cancer. 2008. p. 566.
47. Verdonck K, González E, Maldonado F, Agapito D, Van Dooren S, Vandamme AM, et al. Comparison of three ELISAs for the routine diagnosis of human T-lymphotropic virus infection in a high-prevalence setting in Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(4):420–2.
48. Htlv-ii APH, Htlv-ii APH. *Abbott prism ® htlv-i/htlv-ii*. 2005;1–8.
49. CDC C for DC and P. Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types I and II. 1983;42(Cdc):1–13.
50. Biglione MM, Berini CA. Aportes y consideraciones sobre la infección por los virus linfotrópicos-T humanos tipo 1 y 2 en Argentina. 2013;45083689(125):84–94.
51. Rosa DR, Vih E, Virus S, Humana DI, Inmunodeficiencia S De. Ministerio de Salud Pública. República Oriental del Uruguay. Available from: <http://www.msp.gub.uy/>

ANEXO - TEST DE COMPARACIÓN DE PROPORCIONES DE DONANTES DE SANGRE EN EL PERIODO 2012-2014

Comparación de dos proporciones (ASSE-OFICIAL vs MUTUAL-PRIVADO) en periodo 2012-2014. Muestras independientes

Nivel de confianza:	95,0%	
	Muestra 1	Muestra 2
Número de casos	235	153
Tamaño de muestra	153694	143677
Proporción(%)	0,153	0,106
Diferencia de proporciones	IC (95,0%)	

	0,000	0,001
Prueba de comparación de proporciones		
	Estadístico Z	Valor p

	3,4528	0,0006

Comparación de dos proporciones (ASSE-OFICIAL vs MUTUAL-PRIVADO) en años 2013-2014 . Muestras independientes.

Nivel de confianza:	95,0%	
	Muestra 1	Muestra 2
Número de casos	95	103
Tamaño de muestra	100196	95316
Proporción(%)	0,095	0,108
Diferencia de proporciones	IC (95,0%)	

	0,000	0,000
Prueba de comparación de proporciones		
	Estadístico Z	Valor p

	0,8494	0,3957

Comparación de dos proporciones (Sur vs Norte) en los años 2013 y 2014. Muestras independientes.

Nivel de confianza:	95,0%	
	Muestra 1	Muestra 2
Número de casos	159	39
Tamaño de muestra	175868	19641
Proporción(%)	0,090	0,199
Diferencia de proporciones	IC (95,0%)	

	-0,002	0,000
Prueba de comparación de proporciones		
	Estadístico Z	Valor p

	4,4015	0,0000