



*Revisión monográfica de estudios epidemiológicos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia (1985-2018)*

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico  
Trabajo de grado  
Bogotá, noviembre 2019



*Revisión monográfica de estudios epidemiológicos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia (1985-2018)*

Julieth Vanessa Torres Moreno

Asesor Interno: Mauricio Humberto Rodríguez Panduro Esp.

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico  
Trabajo de grado  
Bogotá, noviembre 2019

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo principalmente a mis padres, por ayudarme y permitirme haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mi hermana por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, doy gracias a Dios, por haberme dado fuerza y valor para culminar esta etapa de mi vida. Agradezco también la confianza y el apoyo incondicional brindado por parte de mis padres, que sin duda alguna en el trayecto de mi vida me han demostrado su amor, corrigiendo mis faltas, celebrando mis triunfos, además por su paciencia y esfuerzo que me han permitido llegar a cumplir un sueño más el día de hoy. A mi hermana, que con sus consejos me ha ayudado a afrontar los retos que se me han presentado a lo largo de mi vida, y por alegrarme siempre los días.

A la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y al cuerpo docente por la formación académica, ética e integral que me brindó para convertirme en una profesional íntegra y con valores.

Al profesor Mauricio Humberto Panduro, por su apoyo, compañía, colaboración brindada y porque sus valiosas aportaciones hicieron posible este proyecto, además de la gran calidad humana que lo caracteriza.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
GLOSARIO	
RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	
1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	
1.1 Planteamiento del problema .....	16-17
1.2 Justificación .....	18
1.3 OBJETIVOS	
1.3.1 Objetivo general.....	19
1.3.2 Objetivos específicos.....	19
2. ANTECEDENTES .....	20-23
3. MARCO TEÓRICO	
3.1 Definición y clasificación.....	24-25
3.2 Genómica .....	25-29
3.3 Estructura del virus.....	29-31
3.4 Epidemiología en comunidades colombianas .....	31-33
3.5 Patogenia .....	33-42
3.6 Diagnóstico.....	43-46
3.7 Tratamiento antirretroviral.....	46-47
3.8 HTLV I/II y coinfección viral.....	48
3.9 Tamizaje banco de sangre .....	49-50
4. DISEÑO METODOLÓGICO	
4.1 Universo, población, muestra .....	51
4.2 Hipótesis, variables, indicadores .....	52
4.3 Técnicas y procedimientos .....	52-53
5. RESULTADOS .....	54-67
6. DISCUSIÓN.....	68-73
7. CONCLUSIONES.....	74
8. REFERENCIAS .....	75-91

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>FIGURA 1.</b> Estructura del virus linfotrópico de células T humano I/II.	30
<b>FIGURA 2.</b> Distribución de edad en adultos con linfoma no hodgkin en Colombia 2015.	35
<b>FIGURA 3.</b> Algoritmo muestras reactivas para HTLV I/II en donantes de bancos de sangre.	50
<b>FIGURA 4.</b> Estudios epidemiológicos sobre HTLV I/II en Colombia, diseño y población estudiada, según búsqueda en bases de datos (1985-2018).	55
<b>FIGURA 5.</b> Distribución por departamentos de estudios de epidemiología y reportes de casos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia (1985-2018).	58
<b>FIGURA 6.</b> Distribución por departamentos de estudios de seroprevalencia del virus linfotrópico de células T humano I/II en bancos de sangre en Colombia (1999-2017).	61
<b>FIGURA 7.</b> Prevalencias en grupos seleccionados de población general en estudios epidemiológicos y donantes en bancos de sangre de (HTLV I/II) en Colombia (1985-2018).	62
<b>FIGURA 8.</b> Dinámica en la tasa de positividad para HTLV por cien mil donaciones, Colombia (2014-2016).	65

**FIGURA 9.** Proporción por grupo de edad de donantes positivos de HTLV  
I/II Colombia 2015.

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>TABLA 1.</b> Diferencia entre leucemia y linfoma.	33-34
<b>TABLA 2.</b> Diferencia entre linfoma hodgkin (LH) y no hodgkin (NHL).	34
<b>TABLA 3.</b> Manifestaciones clínicas del virus linfotrópico de células T humano.	38
<b>TABLA 4.</b> Recomendaciones de tratamientos para el HTLV I/II.	47
<b>TABLA 5.</b> Estudios epidemiológicos y reportes de casos del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en Colombia (1985-2018).	57-58
<b>TABLA 6.</b> Estudios de prevalencia del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I/II) en bancos de sangre en Colombia (1999-2018).	59-60
<b>TABLA 7.</b> Distribución de la población con HTLV I/II por género (1985-2018).	63
<b>TABLA 8.</b> Tasa de positividad para HTLV I/II por 100.000 donaciones Colombia (2014 – 2016).	64
<b>TABLA 9.</b> Distribución de donantes de sangre con HTLV I/II por género (2015-2016).	66
<b>TABLA 10.</b> Entidades de referencia para casos de HTLV I-II, PET/MAT y LLCA en Colombia.	67



## 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 monográfica de estudios epidemiológicos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia (1985-2018)*

**RESUMEN**

La presente es una 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 1985-2018, asociando las áreas endémicas, con los posibles modos de transmisión, grupos poblaciones vulnerables y el riesgo de adquirir algunas de las principales patologías asociadas a la infección por el virus HTLV I/II (leucemia de células T adultas, linfoma y paraparesia espástica tropical). Para el desarrollo de la investigación es importante conocer la prevalencia del HTLV I/II y analizar el comportamiento epidemiológico en el país, teniendo en cuenta la implementación del tamizaje y pruebas obligatorias para anticuerpos contra el HTLV I/II en los bancos de sangre a partir del año 2014. 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 factores de riesgo y protección en la población colombiana, como la coinfección de patologías, la migración de poblaciones, la predisposición genética y el 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 1985-2018 y las posibles patologías asociadas y registradas en las diferentes regiones de Colombia.

Como resultado se obtiene el presente documento, que ofrece una información actualizada del virus linfotrópico de células T humano I/II en la población colombiana durante el período de 1985-2018. Los resultados obtenidos permiten estimar que Colombia presenta una prevalencia de 0,29% para HTLV I/II en grupos seleccionados de la población. Teniendo en cuenta lo anterior, es necesario implementar políticas de salud preventivas como los cuidados durante la lactancia materna, y el tamizaje de HTLV I/II a donantes, mujeres en gestación y neonatos.

**Palabras claves:** Colombia, epidemiología, HTLV I/II, leucemia de células T adultas, linfoma, paraparesia espástica tropical prevalencia, tamizaje, Virus linfotrópico de células T humano I/II

**Estudiantes:** Julieth Vanessa Torres Moreno.

**Docente:** Mauricio Humberto Rodríguez Panduro.

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

**Fecha:** Octubre del 2019.

## **ABSTRACT**

This is a mixed investigation, which is carried out in order to know the epidemiological studies and the cases registered in the blood bank of the human T / I cell lymphotropic virus in the population of Colombia, covering the period of 1985-2018 , associating the endemic areas, with the possible modes of transmission, vulnerable population groups and the risk of acquiring some of the main pathologies associated with infection with the associated HTLV I / II virus (adult T-cell leukemia, lymphoma and tropical spastic paraparesis ). For the development of the research it is important to know the prevalence

of HTLV I / II and analyze the epidemiological behavior in the country, taking into account the implementation of screening and mandatory tests for antibodies against HTLV I / II in blood banks from of the year 2014. Knowing the consolidated statistics of the human T / I lymphatic virus T / I in Colombia in the proposed period, the need arises to deepen the issue to understand and analyze risk factors and protection in the Colombian population, such as the coinfection of pathologies, population migration, genetic predisposition and territorial displacement. To carry out the aforementioned, a systematic review of reports and articles published in different databases is carried out, which as an inclusion criterion were applied the cases of HTLV I / II from 1985-2018 and the possible pathologies associated and registered in the different regions of Colombia.

As a result, this document is obtained, which provides updated information on the human T / I lymphatic T / I lymphotropic virus in the Colombian population during the period 1985-2018. The results obtained allow us to estimate that Colombia has a prevalence of 0.29% for HTLV I / II in selected groups of the population. Given the above, it is necessary to implement preventive health policies such as care during breastfeeding, and screening of HTLV I / II to donors, pregnant women and neonates.

**Keywords:** Colombia, epidemiology, HTLV I / II, adult T-cell leukemia, lymphoma, spastic paraparesis, tropical prevalence, screening, human T-cell lymphotropic virus.

## INTRODUCCIÓN

La presente investigación se ejecuta con el fin de conocer el número de casos registrados y la prevalencia del virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV I/II) en la población colombiana, teniendo como base los registros epidemiológicos, estudios de casos publicados en investigación científica y las estadísticas de 12 bancos de sangre del país. La prevalencia de infección por HTLV I/II varía entre regiones y grupos poblacionales. Durante el periodo de la investigación, los estudios epidemiológicos reportados de tamizaje serológico para HTLV I/II han sido realizados en donantes de sangre, poblaciones vulnerables (inmigrantes de áreas endémicas, parejas sexuales o descendientes de personas infectadas) y personas que presentan coinfección con HTLV I/II y otras patologías.

En la revisión sistemática de informes, artículos en revistas científicas y 7 bases de datos (n=28), se compiló el número de casos de virus linfotrópico de células T humano en el período de tiempo elegido para el estudio y el número de patologías asociadas al HTLV I-II, de cada uno de los artículos. Para el análisis se recopilaron 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. Posteriormente, se presentan los resultados donde se plasma la importancia de estos dado que apoyarían el concepto de la endemidad del HTLV-I/II en Colombia y las políticas de salud establecidas para limitar la diseminación del virus.

## **1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El virus linfotrópico de células T humano I/II, es el primer retrovirus humano, aunque la epidemiología es poco conocida, se estima que aproximadamente de 11-20 millones de personas se encuentran infectadas en el mundo(7). Pero a pesar de conocer estos resultados se considera que no se han generado estrategias sólidas para disminuir la prevalencia de este virus, por lo que se ha considerado un problema de salud pública, debido a las diferentes manifestaciones y patologías asociadas al ser humano.

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, y de forma simultánea en Colombia en 1981. Luego del registro en Colombia, se tiene reporte en Brasil en 1986, donde fue asociado a migración de japoneses provenientes de Okinawa, los cuales residieron en la Ciudad de Campo Grande en la región Centro-Oeste de Brasil(8). 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 la migración de poblaciones(9).

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, desplazamiento territorial y emigración por desastres naturales(10)(11). Como consecuencia de este desplazamiento la población altera las barreras geográficas y étnicas facilitando la propagación e infección de algunos virus, entre ellos el virus linfotrópico de células T humano en diversos territorios(12).

Por otro lado, para el caso del HTLV I/II se estima que las principales vías de transmisión son de madre a hijo por lactancia materna, por administración de drogas intravenosas, transfusiones y relaciones sexuales.

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 para bancos de sangre 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.

Además, es importante resaltar que el virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV I/II) ha estado asociado a diferentes patologías en la población como leucemia de células T adultas, linfoma, paraparesia espástica tropical y estrongiloidiasis. 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 posibles enfermedades asociadas a HTLV I/II, y de esta manera aportar estrategias para la promoción y prevención de la enfermedad. Por lo que finalmente surge como pregunta problema para la investigación:

**¿Cuál es 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 1985-2018?**

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

Existen cuatro tipos de virus linfotrópico de células T humano: I/II/III y IV. Hasta la fecha 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% en la región Pacífica(8), por lo que se considera una de las zonas afectadas por el HTLV I/II. Sin embargo, aún se destaca el desconocimiento de la existencia y la relevancia de los factores patogénicos, protectores y de transmisión del virus linfotrópico de células T humano I/II en la población colombiana, al igual que la identificación de posibles grupos vulnerables.

De acuerdo con lo anterior, en 1981 se reportó 69 casos de paraparesia espástica tropical (PET) en la región del Pacífico y en 1985 se describieron 50 eventos en la misma zona(14). 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 en bancos de sangre 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 lo tanto, lo que se quiere con el presente 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 del virus 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 del virus linfotrópico de células T humano I/II en grupos poblacionales colombianos durante el periodo (1985-2018) en Colombia.

### **1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Reportar regiones de Colombia con registro del virus linfotrópico de células T humano I/II durante el periodo (1985-2018) y sus posibles patologías asociadas en la población colombiana.
- Relacionar los modos de transmisión con posibles factores de riesgo del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia.
- Resaltar la importancia e impacto del tamizaje serológico del virus linfotrópico de células T humano I/II en los bancos de sangre en Colombia.

## 2. ANTECEDENTES

El virus linfotrópico de células T humano es considerado el primer retrovirus registrado en humanos. El virus está asociado a dos tipos principales de patologías como: paraparesia espástica tropical y leucemia de células T en adultos. A continuación, se presenta una línea de tiempo, con los principales hallazgos, relacionados con el virus HTLV:

Para empezar, en Japón en 1977 se logró identificar 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 el Doctor Gallo RC y Poiesz BJ et al, como virus linfotrópico de células T humano (HTLV-I) en 1980(15), precisamente en un paciente con linfoma cutáneo de células T. Por otro lado está el descubrimiento del HTLV-II en 1982 por Gallo RC et al(16), en un paciente con leucemia de células peludas.

Así mismo, el descubrimiento realizado por Mier et al de la interleucina 2 (IL-2) que se usó para el crecimiento de células sanguíneas, particularmente células T en cultivo(17). Además, un artículo de Coffin J señala que la década de 1970-1980 fue significativa por el desarrollo de estudios de cáncer, y descubrimientos que ayudaron a comprender los virus (18), como fue el descubrimiento de Baltimore D y Temin H en 1970 sobre la reverso transcriptasa(19), 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(18).

Por otro lado, Gessain asoció el virus con la paraparesia espástica tropical y mielopatía asociada a HTLV(20); 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(14) al realizar una investigación describieron sobre una agrupación de 50 casos de PET también en la misma región de Tumaco(14), siendo reconocida esta zona por tener una prevalencia de 7,5-10% del virus HTLV-I(21).

Zamora T et al(22), sugirió que la llegada del HTLV-I a Colombia se asoció 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 poblaciones indígenas 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 fueron las comunidades indígenas, y los inmigrantes que provenían de diversas zonas del mundo.

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(9). 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 (hiperinfeción con *Strongyloides stercoralis*). Como lo señala Medina et al(23) 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.

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(24):

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 considerado el primer retrovirus asociado con procesos oncogénicos en humanos como la leucemia y el linfoma en adultos.

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(25). En cuanto a Latinoamérica se estima que el total de personas infectadas es de 3.7-7.4 millones, afectando principalmente comunidades indígenas(11).

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%(26).

En Colombia el HTLV I/II ha infectado entre el 0,2% - 10% de individuos específicamente mestizos, negros e indígenas de la costa sur del Pacífico (Nariño, Cauca, Valle del Cauca); y 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(9). 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(9). 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(22), a nivel global en los bancos de sangre del país.

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(27). 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(28).

Luego de la implementación del tamizaje serológico se evidencia con el paso de los años una disminución en la tasa nacional de HTLV I/II en Colombia, presentándose como resultados:

- En el año 2014 una tasa nacional de 41,4.
- En el año 2015 una tasa nacional de 39.0
- En el año 2016 una tasa nacional de 30,5 por cien mil donaciones(29).

### 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(30), y se originó a través de la transmisión interespecies (STLV) simio-humano. Este suceso tuvo lugar años atrás en el continente africano y la llegada de este retrovirus a América se originó hace aproximadamente 10.000 - 20.000 años por las primeras migraciones desde el continente asiático por medio del estrecho de Bering(31).

El virus linfotrópico de células T humano está ubicado 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 linfomas y leucemia de células T adultas (ATL), además está asociado a diferentes patologías neurológicas como, paraparesia espástica tropical (PET), mielopatía asociada a HTLV (MAH), uveítis, entre otras. Está presente en diferentes partes del mundo, el HTLV-I es endémico en Japón, África, la cuenca del Caribe y en países de América del Sur como Brasil, Colombia y Perú(32)(33); 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(32); y sus principales mecanismos de transmisión son por vía sexual, parenteral y vertical(25).

#### CLASIFICACIÓN:

La clasificación actual de los retrovirus se da a partir del análisis de la estructura genómica y de las homologías de las secuencias nucleotídicas(34).

Según la ICTV el virus linfotrópico de células T humano (HTLV) se clasifica en el orden *Ortevirales*, 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(35).

### **3.1.2 CLASIFICACIÓN POR SUBTIPOS**

Esta clasificación se realiza teniendo en cuenta el análisis filogenético de los genes env y LTR(36) 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), Nofrancés(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(31).

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(37).

## **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(38).

### **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(33), de un paciente con linfoma cutáneo de células T(32).

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(32).

El HTLV-I tiene tres formas de ARNm virales empalmadas de forma alternativa, 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(39). 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(24). 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(33).

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(24).

#### **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(31).

EL HTLV-II presenta una homología cercana al 70% con el HTLV-I(37), 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(38). 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(37). 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(38).

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(40).

### **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(41).

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(41).

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(39), los ORFs de HTLV-III codifican proteínas de 96, 122, 72, y 118aa de longitud(42).

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(42).

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

No se encuentra relacionado a algún tipo de STLV, tiene un genoma con una longitud de 8791pb(43), 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(41).

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(43).

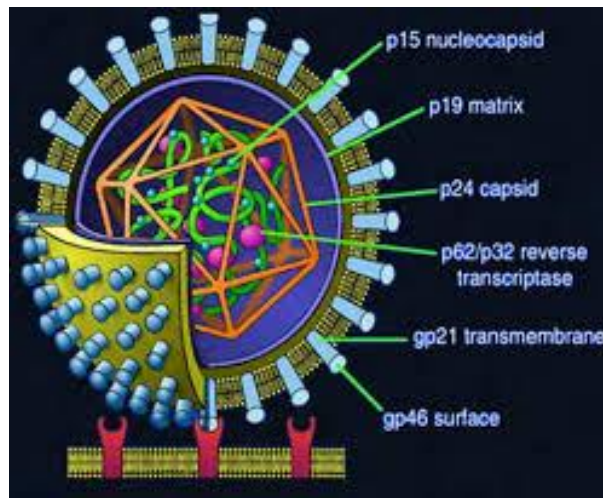
Al igual que en los otros tipos de HTLV, en la región pX se encuentran las proteínas reguladoras Rex y en este caso Tax-4, que contiene el dominio de unión a CREB, una señal de localización nuclear, pero carece de la presencia de un motivo de unión PDZ, lo que hace que no pueda interactuar con otros factores(41)(43).

### **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)(32), que funcionan como promotor y potenciador viral para iniciar la transcripción del ARN, en los extremos 5' y 3'(39). Su estructura es un arreglo de genes 5´LTR-gag-pro-pol-env-pX-3´LTR, estos genes codifican proteínas para el funcionamiento viral (figura 1); 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(7).

**FIGURA 1.** Estructura del virus linfotrópico de células T humano I/II.



\*Tomado de StuDocu. *Infección lenta – HTLV (Virus linfotrópico de células T humano)*

### 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)(34). 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(7).

### **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(38), 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(24)(44) .

La proteína reguladora Rex tiene una masa molecular de 27 kDa(38) , 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(45)(39).

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(46).

### **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 estima entre 3.7 a 7.4 millones de infectados(47).

Las primeras publicaciones acerca de la epidemiología del HTLV-I en Colombia las realizaron investigadores de la Universidad del Valle, Cali(21). 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(25). 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%,(9).

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); se han reportado casos del HTLV- I en poblaciones indígenas como Emberá y tribus como Camëntsá del Putumayo, Paeces del sur de los Andes del Amazonas y Wayuu de la Guajira (9), y el 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%(25).

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(9). 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(25).

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(22). 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(29).

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

#### 3.5.1 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(48), 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 strongiloidiasis, sarna costrosa, enfermedad de Hansen, entre otras (tabla 3).

#### - LEUCEMIA DE CÉLULAS T DEL ADULTO:

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA) es una neoplasia progresiva y maligna de linfocitos T maduros que se asocia al virus linfotrópico humano de células T de tipo I (tabla 1). 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 leucemias cutáneas de células T (LCCT) u otras dermatosis(49).

**TABLA 1.** Diferencias entre Leucemia y Linfoma.

LEUCEMIA	LINFOMA
Enfermedad progresiva y maligna de los órganos formadores de <b>sangre</b> , caracterizada por la proliferación y el desarrollo distorsionados de los leucocitos y sus precursores en la sangre y la <b>médula ósea</b> .	Se define como cualquier malignidad en el <b>tejido linfoide</b> . El tejido linfoide incluye tanto células como órganos.



<b>Edad:</b> Es el cáncer infantil más común en el mundo.	<b>Edad:</b> Es el cáncer más común en adultos mayores.
<b>Síntomas:</b> Dolor en los huesos y articulaciones, fatiga, debilidad, piel pálida (otros)(50).	<b>Síntomas:</b> Inflamación indolora de los ganglios linfáticos (otros)(51).

### - LINFOMA HODGKIN Y NO HODGKIN (NHL):

Para empezar, es importante tener claro la definición y características entre los tipos de linfomas (linfoma hodgkin y linfoma no hodgkin), por lo que se considera fundamental tener presente las diferencias que existen entre estos dos tipos de patologías (tabla 2), las cuales son presentadas a continuación:

**TABLA 2.** Diferencias entre Linfoma Hodgkin (LH) y Linfoma no Hodgkin (NHL)

LINFOMA HODGKIN (HL)	LINFOMA NO HODGKIN (NHL)
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. Es más común en personas entre los 16 y 35 años(52).	Existen treinta subtipos de linfoma no Hodgkin. Es más común en personas mayores de 60 años, pero puede predominar en varones de edad entre 20 y 40 años(3).

### - LINFOMA NO HODGKIN (NHL):

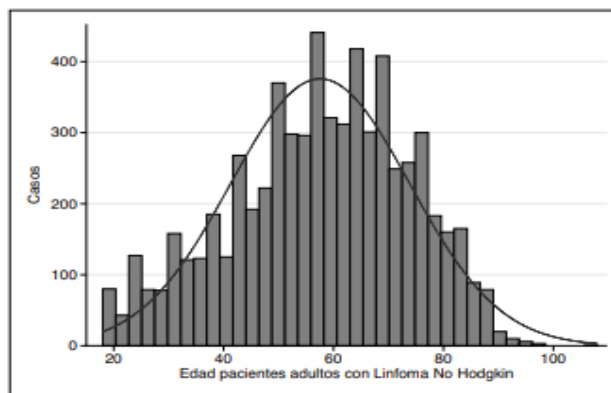
Es una neoplasia maligna linfoproliferativa en la que las células experimentan cambios microscópicos con etiología desconocida, usualmente se origina en el tejido linfático y puede migrar a diferentes órganos, tiene afinidad por la diseminación linfática (tabla 1). Están involucrados factores de riesgo como la edad, el sexo, factores genéticos y ambientales. El factor de riesgo más atribuible al desarrollo de NHL es la inmunosupresión. Los pacientes con VIH y el HTLV-I (virus linfotrópico de células T humanas tipo I) han incrementado el riesgo de desarrollar NHL y predispone a las personas infectadas a neoplasias oportunistas y neoplasias linfoides. Otros grupos

poblacionales de alto riesgo son los receptores de órganos, y los pacientes con enfermedades autoinmunes(53).

El linfoma no hodgkin es la décima neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia en todo el mundo. Durante varias décadas se ha presentado un aumento en la incidencia de NHL a nivel mundial (2% - 4% aprox anual), específicamente en países de América, Este de Asia y del Norte de Europa. Considerando que Asia presenta comúnmente las neoplasias raras de células T(54), y Latinoamérica tiene aproximadamente el 7% de la carga mundial de NHL, informándose aumentos en la incidencia en Brasil y Colombia desde los años setenta y ochenta(55).

En un estudio realizado por Shimizu et al, se da a conocer que en Japón tanto los hombres como las mujeres menores a 40 años presentan una tasa baja de padecer linfoma no hodgkin; por el contrario, las personas mayores a 50 años presentan una tasa alta de padecer esta enfermedad(56). Igualmente, se expone que en Japón la LLTA presenta una incidencia anual de 86 casos x 100.000 habitantes teniendo como edad promedio los 60 años(57). Por otro lado, en un estudio realizado por Diumenjo et al, se indica que en países de América Latina el 64% de los casos de LNH se diagnosticaron en hombres y mujeres  $\geq 50$  años; y el 33% de los casos fueron diagnosticados en pacientes menores de 50 años, presentándose la mayor cantidad de casos reportados en Uruguay, Ecuador, Perú, Brasil y Colombia(55).

**FIGURA 2.** Distribución de edad en adultos con linfoma no hodgkin en Colombia 2015



*\*Tomado del capítulo 13 Linfoma no hodgkin, situación del cáncer en Colombia 2015(51).*

### **- 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 el virus 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, 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 axomielínica 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).

**Otras:** 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 está asociada principalmente al uso de corticosteroides, y a la coinfección de patologías como el VIH, diabetes y el HTLV-I(63).

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

- **Enfermedades oportunistas:** Hiperinfección por estrongiloidiasis, 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		

**Nota:** El HTLV- 3 y 4 es asintomático.

### 3.5.2 FORMAS DE TRANSMISIÓN 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(65).

La transmisión del HTLV I/II a través de la leche materna se da por el paso de linfocitos T infectados, los cuales se presentan principalmente en forma de ADN proviral(66). La lactancia materna ha sido definida por la OMS como “la forma ideal de aportar a los niños pequeños los nutrientes que necesitan para un crecimiento y desarrollo saludable”(67).

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(65).

- **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(68).

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%(69)

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

- **Condición clínica de la madre:** Gotuzzo et al (2011), 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(65).

- **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(65).

## **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 que se refiere a las personas que practican sexo a cambio de algún objeto, dinero o privilegio(70).

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, con mayor probabilidad de infección en los receptores de semen(70).

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(65).

### **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(71).

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(72). 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(73).

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(34).



### **3.5.3 FACTORES DE RIESGO QUE GENERAN UNA ALTA PREVALENCIA DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO I-II**

La diseminación del HTLV I-II 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, la inconstancia en el uso de preservativos, el uso inadecuado de agujas, la lactancia materna prolongada, el crecimiento desmesurado del comercio, la creación de nuevas vías de transporte facilitando el tráfico viral y la migración(9)(74).

La migración de poblaciones se fue incrementando a partir de la década de 1980, donde se estima que las causas influyentes son producto de emigraciones anteriores y crisis económicas, por lo que se generó una constante búsqueda de mejorar la calidad de vida. En esta época los países latinoamericanos se caracterizaron por ser naciones típicamente receptoras de inmigrantes(75).

Colombia, históricamente, se ha caracterizado por una gran movilidad de población, promoviendo la migración(10). Los primeros inmigrantes japoneses llegaron a Colombia en el siglo XX (1929,1930,1935), esto fue producto a que países europeos y Australia cerraron sus puertas a la creciente migración japonesa. Esta inmigración se caracterizó por agricultores, pioneros que viajaron por cuenta propia y que en su mayoría no llegaron directamente desde Japón, y se establecieron con preferencia en la Costa Atlántica norte o en el Valle del Cauca en el sur del país, y los que viajaron por contrato con compañías de emigración (Compañía de Emigración de Ultramar y de la Prefectura de Fukuoka) como parte de un programa agrícola y se radicaron en el departamento de Cauca.

Además, es importante resaltar que en 1960 un grupo de hombres japoneses fueron contratados para la zona bananera de Tumaco(75). En 1940, se registraron 198 inmigrantes japoneses en Colombia, mientras que en 1960, se contaba a unos 176 individuos. Aunque los inmigrantes japoneses del sur de Japón 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 (76).

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

El diagnóstico del virus linfotrópico de células T humano 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.

### **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 coloriméricamente(11)(77).

#### **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(78).

### **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(79).

### **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(11)(77).

### **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(77).

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

Es una reacción enzimática *in vitro* utilizada para amplificar 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(80).

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(81).

### 3.6.3 RECEPTORES

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(30)(38).

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)(30)(25)(39).

Por otro lado, 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). 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(82).

### **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 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), así como la carga proviral. Sin embargo, no se ha establecido una terapia estándar, lo que se ha implantado son recomendaciones de terapias de primera línea que son modificadas en cada uno de los países que reportan casos de HTLV I-II (tabla 4), a continuación se presentarán algunas de estas opciones(83):

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

<b>FÁRMACOS</b>		
<b>Antiinflamatorios</b>	<i>Zidovudina, lamivudina, raltegravir.</i>	<i>Inhibición de la replicación viral in vitro, in vivo no muestra reducción de la carga proviral(44).</i>
	<i>Zidovudina/ Interferón-α</i>	<i>Inhibición completa de la actividad de RT(84)</i>
<b>Corticosteroides orales e intravenosos</b>	<i>Prednisona, metilprednisolona.</i>	<i>Beneficios a corto plazo, cuando la inflamación predomina en la desmielinización(34).</i>
	<i>Ácido valproico.</i>	<i>Reducir la carga proviral y bloquear la expresión de HBZ, contrarrestando la estimulación de tax y con ello la replicación viral(34).</i>
<b>Interferones</b>	<i>Alfa y beta-1.</i>	<i>Tienen propiedades citostáticas y antivirales, y provocan una disminución de la carga del ADN proviral(84).</i>
<b>QUIMIOTERAPIA COMBINADA</b>		
<b>CHOP</b>	<i>ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona.</i>	<i>Presenta una respuesta primaria eficiente y por la urgencia de tratar a los pacientes que se presentan con frecuencia en condiciones extremadamente pobres(85).</i>
<b>VCAP</b>	<i>vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.</i>	
<b>AMP</b>	<i>doxorubicina, ranimustine, y prednisona).</i>	
<b>VCEP</b>	<i>vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona).</i>	
<b>OTROS / EN ESTUDIO</b>		
<i>Danazol, pentoxifilina, plasmaféresis, azatioprina, ciclosporina(44).</i>		
<i>Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas(62).</i>		
<i>Anticuerpo monoclonal anti-CCR4 mogamulizumab(44).</i>		
<i>Prosultiamina (derivada de la vitamina B1)(24).</i>		
<i>Proteasa del HTLV-1(83).</i>		

Teniendo en cuenta lo anterior, se observa que existen diferentes tratamientos para las infecciones asociadas al HTLV I-II, resaltando que en algunos no se recomienda su uso a largo plazo por las complicaciones o efectos secundarios que genera en el paciente; por lo que se continúa en la investigación y búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que sean eficientes a corto - largo plazo y disminuyan la carga proviral(85).

En la actualidad han descubierto nuevas opciones de terapia, como el tratamiento con Zidovudina/ Interferón-α (AZT/IFN) que genera la inhibición completa de la actividad de RT, o los anticuerpos monoclonales anti-CCR4 mogamulizumab que tiene efectos

citotóxicos en las células ATLL, entre otros; sin embargo por diferentes factores como tiempo, complejidad y costos no se han logrado desarrollar terapias eficientes y novedosas(44).

### **3.8 HTLV I-II Y COINFECCIÓN VIRAL**

La coinfección se define como una infección con dos o más organismos infecciosos a la vez, o específicamente se refiere comúnmente a la infección simultánea de una sola célula mediante dos o más diferentes virus(86).

Los retrovirus fueron los primeros virus que se identificaron y que se conocieron por afectar a los humanos(72). 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. El HTLV-I infecta CD4 y el HTLV-II infecta CD8, que 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(87)(88).

La coinfección de estos retrovirus como el VIH y el HTLV I/II, 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(87). Los factores asociados con la coinfección son la edad avanzada, raza, etnias afroamericanas e historial de UDI(89).

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(90). En Colombia no se han reportado casos de coinfección entre HTLV y VIH.

### **3.9 TAMIZAJE EN BANCO DE SANGRE PARA EL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO I-II**

Las pruebas confirmatorias para los marcadores serológicos de enfermedades infecciosas como el VIH, sífilis, VHB, VHC, T. cruzi, malaria y HTLV I-II, son de obligación para los donantes en todos los bancos de sangre, debido a que la vía transfusional es uno de los principales mecanismos de transmisión que está implicado para adquirir este tipo de patologías. En Colombia el Instituto Nacional de Salud y el Ministerio de Salud y Protección Social, decretaron la normatividad de banco de sangre para el HTLV I-II, estableciendo en la circular No. 0082 de 2011 y la resolución 000437 de 2014 la práctica obligatoria de pruebas de anticuerpos contra el Virus Linfotrópico de Células T humano I-II(28).

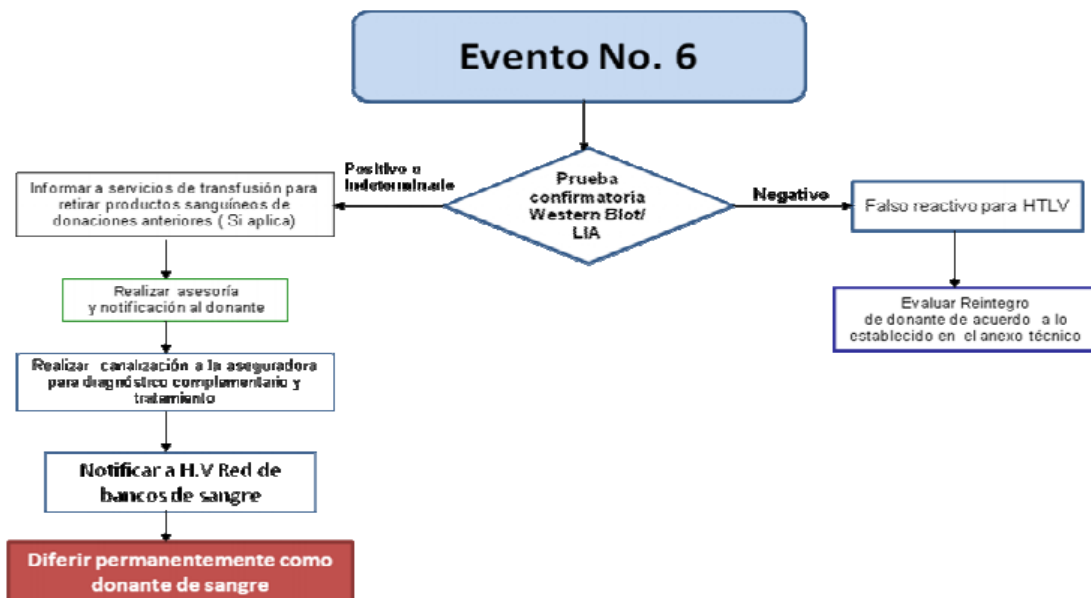
La circular No. 0082 de 2011, tiene como finalidad, establecer y describir el proceso de confirmación, asesoría y canalización de donantes de riesgo, por parte de los bancos de sangre y la participación de los demás actores de la Red Nacional de Sangre (27). Además, señala la importancia de la ejecución de estas pruebas por estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos y Europa que confirman la prevalencia mixta tanto del HTLV-I como HTLV-II en distintas poblaciones de alto riesgo, como los consumidores de drogas por vía intravenosa, y enfatiza la importancia de la transfusión sanguínea como alternativa terapéutica, además de los pros y contra que puede generar en los pacientes.

Como se mencionó, en esta circular se establece para el HTLV I-II realizar pruebas de tamización, como inmunoensayos enzimáticos, que consisten en la detección inmunoenzimática cualitativa de anticuerpos contra los virus HTLV I–II; asimismo como



pruebas confirmatorias se recomienda utilizar Inmunoblot, que permite confirmar la presencia de anticuerpos contra el HTLV I–II. Luego de realizar las pruebas de tamizaje y confirmación si el donante es positivo o indeterminado, es importante informar a servicios de transfusión para retirar productos sanguíneos de donaciones anteriores, realizar asesoría y notificación al donante, realizar canalización a la aseguradora para diagnóstico complementario y tratamiento, notificar a la red de bancos de sangre y se difiere permanentemente como donador de sangre (figura 3), como se presenta en el siguiente algoritmo(27):

**FIGURA 3.** Algoritmo muestras reactivas para HTLV en donantes de bancos de sangre.



\*Tomado del Instituto Nacional de Salud. ANEXO TÉCNICO No. 1 CIRCULAR No. 0082 de 2011(27).

Por otro lado, el Ministerio de salud y protección social en la **resolución 000437 de 2014** “establece la práctica obligatoria de pruebas de anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T humanas I-II y la detección de anticuerpos contra el antígeno Core del virus de la hepatitis B (Anti HBc)”(28), debido a que la seroprevalencia y la presencia del virus linfotrópico de células T humano en donantes de sangre ha sido demostrada en el territorio nacional.

## **4. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **4.1. POBLACIÓN**

Los documentos, informes y artículos que contienen información general y específica acerca del virus linfotrópico de células T humano I-II en Colombia, durante el periodo de 1985-2018, incluyendo resúmenes, constituyen la base para el desarrollo del presente trabajo.

#### **4.1.1 MUESTRA**

Se seleccionaron 28 artículos científicos acorde a los criterios de inclusión, incorporando estudios de tipo analítico, observacional, descriptivo. Los artículos e informes publicados se revisaron en el idioma de español, inglés y portugués.

#### **4.1.2 CONDICIONES DE INCLUSIÓN**

- Estudios que abarquen información general como (transmisión, factores de riesgo, normativa) sobre el virus linfotrópico de células T humano I/II.
- Documentos, artículos, informes y reportes epidemiológicos o de banco de sangre sobre casos, infección o prevalencia del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia durante el periodo de 1985-2018.
- Los documentos deben corresponder al país de Colombia y al periodo comprendido entre el año 1985-2018.
- Artículos y estudios que presenten patologías asociadas al HTLV I/II como paraparesia espástica tropical, mielopatía asociada a HTLV, leucemia de células T, linfoma no hodgkin, estrongiloidiasis, lupus eritematoso subagudo, en todas las regiones de Colombia durante el periodo de 1985-2018.

## 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 a Colombia.
Existen otras vías de transmisión del HTLV I/II, diferente a la parental, con gran incidencia en la población colombiana.	Patologías asociadas a HTLV I/II	Número de casos registrados de patologías asociadas a HTLV I/II
La práctica obligatoria en bancos de sangre 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 sistemática de artículos de investigación sobre HTLV I/II en Colombia, para ello se usaron los siguientes términos solos y en combinación: “banco de sangre”, “Colombia”, “diagnóstico del HTLV I/II”, “epidemiología”, “epidemiología del HTLV I/II”, “epidemiología del HTLV en Colombia”, “HTLV I”, “HTLV I/II”, “Human retrovirus”, “Human T- Lymphotropic virus I”, “leucemia de células T en adultos”, “linfoma no hodgkin”, “mielopatía asociada a HTLV”, “paraparesia espástica tropical”, “prevalencia”, “prevalencia HTLV I/II en Colombia”, “prevalence of HTLV I/II” y “virus linfotrópico de células T humano”. La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos y revistas médicas LILACS, Pubmed, Scielo, Dialnet, Elsevier, Colombia Médica,

Biomédica, y fue limitada a estudios en humanos incluyéndose publicaciones en portugués, inglés y español.

## **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, coinfección 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, porque se presentaban 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 Mundial Panamericana (OPS), el número de casos existentes de la patología dividido por el número de personas de una población en un periodo determinado(91). Los datos se procesaron mediante el programa EXCEL.

## 5. RESULTADOS

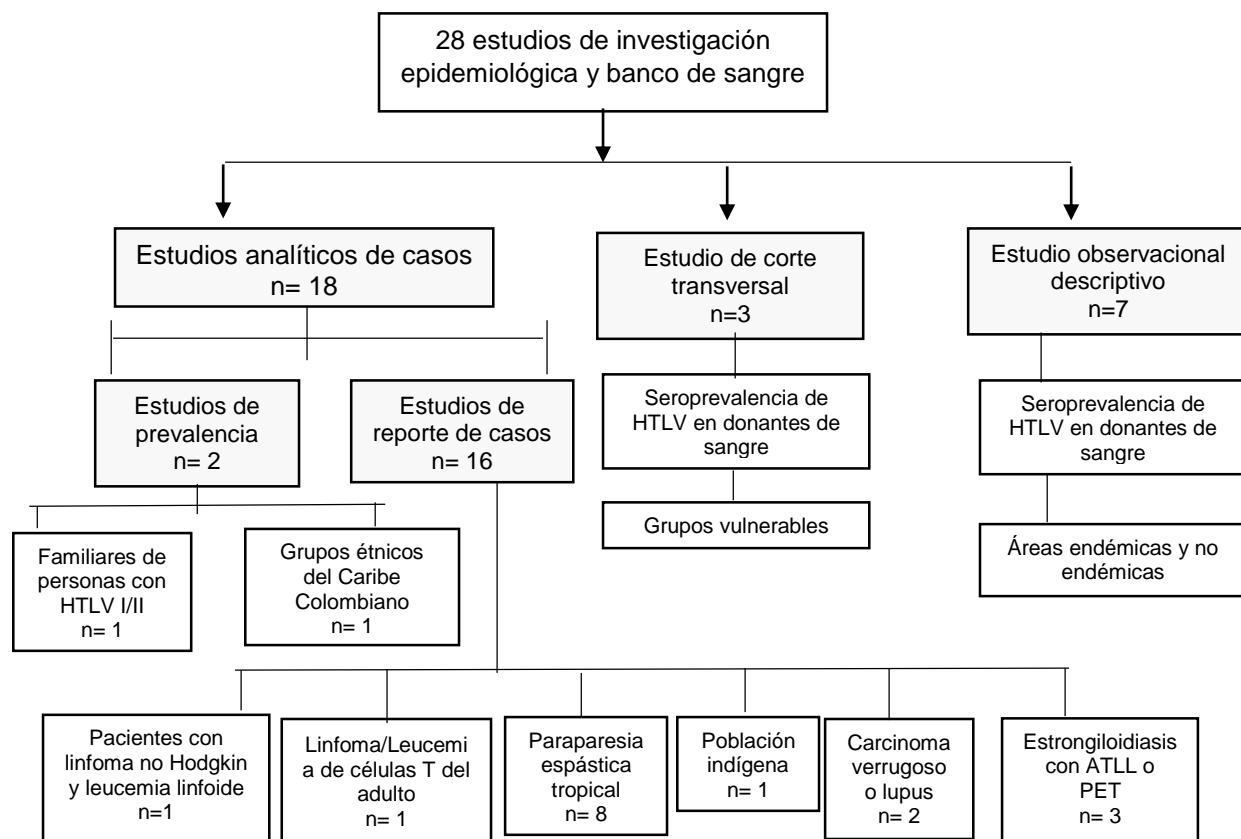
Utilizando los términos establecidos en la metodología, se identificaron 236 artículos en las diferentes bases de datos, se excluyeron los que se encontraban repetidos, y después de filtrar estos y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fueron elegibles 28 artículos, debido a que cumplían con 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 (Dialnet, Elsevier, LILACS, Pubmed, Biomédica y Colombia médica):**

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 linfocítica, carcinoma verrugoso, estrongiloidiasis, población indígena, familiares de personas con HTLV I/II y donantes de sangre (figura 4). 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 4.** 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 (1985-2018)**

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 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).

En la tabla 5 se presentaron 18 artículos, de los cuales se excluyeron tres porque no presentaron el número exacto de población estudiada, razón por la cual no se tuvo en

cuenta en el ponderado de la población y casos positivos. Por consiguiente, en los 15 artículos se obtuvo un total de 4.023 muestras estudiadas, en las que 115 fueron positivas en el tamizaje del virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV I/II).

Durante el período propuesto (1985-2018), se estudió un total de 4.023 personas de las cuáles 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. En Cali un artículo notificó pacientes con HTLV I/II que padecían linfoma no hodgkin y leucemia linfoide entre 1987-1996.

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 provino 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 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(14).

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

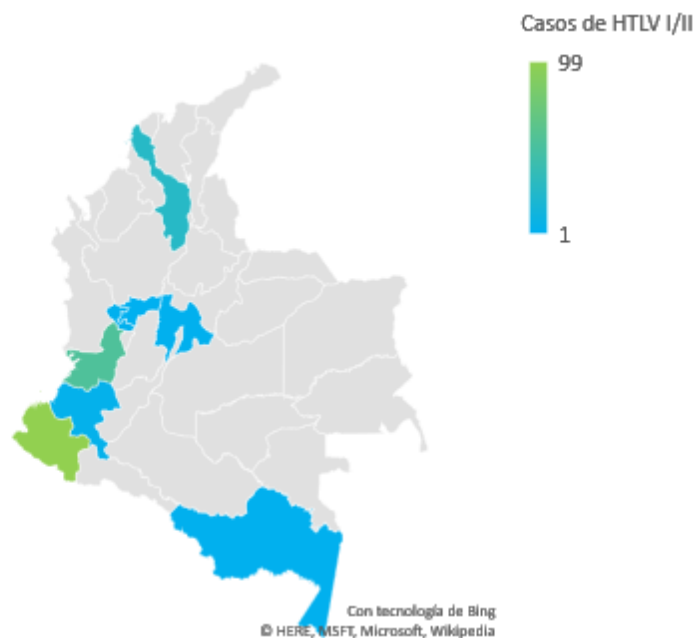
<b>Autor (año)</b>	<b>Grupo</b>	<b>Ubicación del Artículo</b>	<b>Lugar de estudio</b>	<b>Número de población estudiada</b>	<b>Número de casos encontrados</b>	<b>Prueba diagnóstica</b>
Blank A, et al. (1993)	Estrongiloidiasis y HTLV I/II	Lilacs	Cali	6	6	Elisa, WB, PA, IFI.
Carrascal E, et al. (2004)	Pacientes con linfoma no Hodgkin y leucemia linfoide	Colombia Médica	Cali	Pacientes con LNH Y LL entre 1987 y 1996	23	PCR
Castillo SL, et al. (2018)	Paciente con lupus eritematoso subagudo.	Pubmed	Cali	1	1	WB
Céspedes V, et al. (2017)	Pacientes con ATLL confirmado.	Elsevier	Cali	12	12	Citometría de flujo
Domínguez MC, et al. (2015)	Familiares de personas con HTLV.	Biomédica	Tumaco	212	46	PCR
Egea E, et al. (1999)	Grupos étnicos del Caribe Colombiano.	Colombia Médica	Caribe	1577	7	PA, microelisa, WB
Guevara GM, et al. (2005)	Paciente con PET estrongiloid.	Colombia Médica	Manizales	1	1	Serología
Medina EA, et al. (2013)	Pacientes con ATLL estrongiloid.	Biomédica	Bogotá	2	2	Elisa, WB
Ortiz M, et al. (2017)	Pacientes con PET	SciELO	Popayán	1	1	Elisa
Perea A, et al. (2013)	Pacientes con PET/MAH	Dialnet	Pacífico	3	3	Elisa
Poveda RJ, et al. (2012)	Casos de PET/MAH.	Elsevier	Cartagena	1829	20	Elisa, WB
Román GC, et al. (1985)	Casos de PET/MAH.	Pubmed	Tumaco	Casos documentados hasta 1985	50	Elisa, WB
Rosero FS, et al. (2010)	Paciente con PET.	Colombia Médica	Pereira	1	1	Serología



Autor (año)	Grupo	Ubicación del Artículo	Lugar de estudio	Número de población estudiada	Número de casos encontrados	Prueba diagnóstica
Ruiz AA, et al. (2013)	Pacientes con PET.	Biomédica	Cauca	Pacientes con sospecha de PET (2011-2012)	3	Serología – WB
Solarte F, et al. (2010)	Paciente con PET.	Dialnet	Pereira	1	1	Ac HTLV.
Valencia GM, et al. (2017)	Paciente con carcinoma verrugoso.	Colombia Médica	Cali	1	1	Elisa
Zamora T, et al. (1990)	Indígenas de la región Amazónica.	Pubmed	Amazonas	171	2	PA, IF, WB
Zaninovic V, et al. (1999)	Pacientes con PET.	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.

**FIGURA 5.** Distribución por departamentos de estudios de epidemiología y reportes de casos del virus linfotrópico de células T humano I-II en Colombia (1985-2018).



En la figura 5 se observaron departamentos de Colombia con reportes de casos del HTLV I/II en Colombia durante el periodo de 1985-2018. Los departamentos de color verde han registrado casos superiores a 50 los cuales son: Nariño y Valle del Cauca. Los departamentos en color azul representan aquellos territorios en los que se ha reportado entre 1-4 casos de HTLV I/II, correspondientes a los departamentos de: Amazonas, Bolívar, Caldas, Cauca y Cundinamarca.

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

Los estudios se realizaron en donantes de sangre de la población colombiana. 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.

<b>Autor (año)</b>	<b>Grupo</b>	<b>Ubicación del artículo</b>	<b>Lugar de estudio</b>	<b>Número de población estudiada</b>	<b>Número de casos encontrados (tamizaje)</b>	<b>Prueba diagnóstica</b>
Alfonso MI, et al. (2016)	Donantes de sangre	SciELO	Boyacá	48.782	14	Quimioluminiscencia, Inmunoblot
Bonfante ZM. (2012)	Donantes hemocentro Caribe	Tesis UN MSM	Cartagena	3.867	120	Elisa, WB
Bermúdez MI, et al. (2016)	Donantes de sangre.	Biomédica	Colombia	5.105.159	15480	Inmunoblot
Bermúdez HC, et al. (2014)	Donantes voluntarios de sangre.	Colombia médica	Barranquilla	585.486	971	Elisa, WB
Cortés AB, et al. (1999)	Donantes de sangre en áreas endémicas y	Colombia Médica	Colombia	2.854	13	Elisa, WB

<b>Autor (año)</b>	<b>Grupo</b>	<b>Ubicación del artículo</b>	<b>Lugar de estudio</b>	<b>Número de población estudiada</b>	<b>Número de casos encontrados (tamizaje)</b>	<b>Prueba diagnóstica</b>
	no endémicas.					
Macía C, et al. (2016)	Donantes con prueba reactiva para Ac IgG anti HTLV I-II.	Biomédica	Cali	77.117	184	Tamización CMIA, WB
Muñoz M, et al. (2018)	Donantes de sangre.	Biomédica	Medellín	14.423	25	Inmunoblot, Elisa.
Nieto O, et al. (2007)	Donantes de sangre	Revista Salud Pública	Bogotá	8.913	6	Elisa, WB
Quintana M, et al. (2004)	Donantes de sangre	Colombia Médica	Córdoba	962	20	Elisa, PCR, WB
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.*

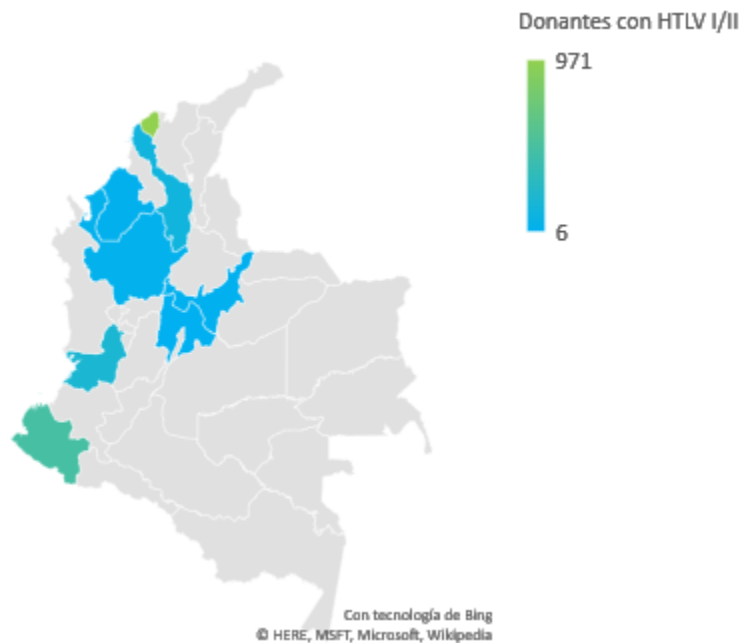
En las muestras estudiadas de los artículos se obtuvo un total de 5.870.976, en las que 0,29% (n=17.302) fueron positivas en el tamizaje del HTLV I/II. En un artículo se recolectaron muestras en 21 bancos de sangre, de las cuales el 0,45% presentaron infección con HTLV I/II y de este el 0,37% se encontraron en áreas endémicas (Popayán, Buenaventura, Pasto, Ipiales, Tumaco); en la capital de Colombia, la cruz roja de Bogotá reportó 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(11). Así mismo, en estos artículos se observaron que con el incremento paulatino de la tamización se genera una reducción de unidades potencialmente infectantes(12).

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(12). 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 %) (92).

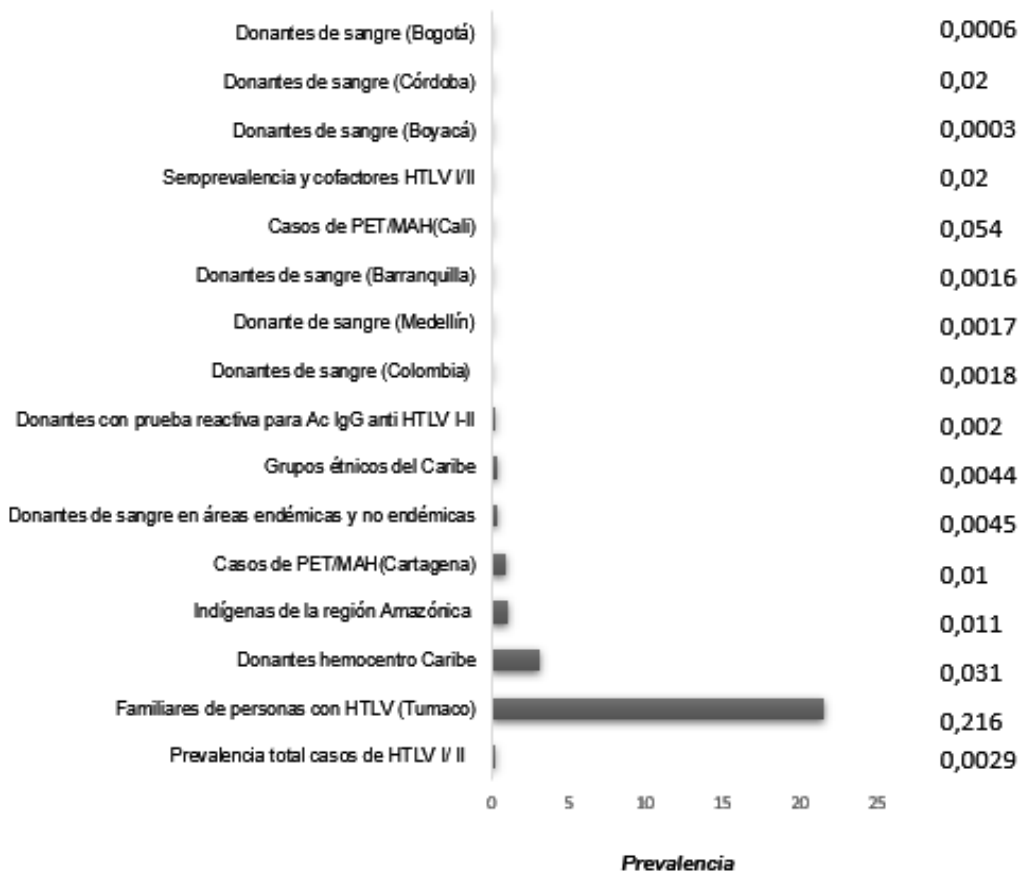
Es importante enfatizar que el número de casos encontrados que se reportaron es porque la prueba de tamización presentaba reactividad, sin embargo, a estas muestras positivas se les realizó la prueba confirmatoria (Inmunoblot).

**FIGURA 6.** Distribución por departamentos de estudios de seroprevalencia del virus linfotrópico de células T humano I-II en bancos de sangre en Colombia (1999-2018).



En la figura 6 se observaron departamentos de Colombia con reportes de casos seroprevalencia del virus linfotrópico de células T humano I-II (HTLV I-II) en bancos de sangre en Colombia (1999-2018). El departamento de color verde ha registrado casos superiores a 971 el cuales es: Atlántico. Los departamentos en color azul representan aquellos territorios en los que se ha reportado entre 6-184 donantes con HTLV I/II, correspondientes a los departamentos de: Antioquia, Bolívar, Boyacá, Cauca, Córdoba, Cundinamarca. Por último, el departamento de color azul aguamarina presentó 46 donantes con HTLV I/II: Nariño.

**FIGURA 7.** Prevalencias en grupos seleccionados de población general en estudios epidemiológicos y donantes en bancos de sangre de en Colombia (1985-2018).



La tasa de prevalencia según la Organización Panamericana de la Salud se define como el número de casos existentes de una enfermedad u otro evento de salud dividido por el número de personas de una población en un período específico(91). Teniendo en cuenta lo anterior se determinaron las prevalencias (figura 7).

La prevalencia global fue compilada de los 28 artículos que se tomaron como referencia para el presente trabajo, 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(93), 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%(11) y el estudio realizado en grupos étnicos del Caribe reporta una prevalencia de 0,45% (95) (figura 7).

**TABLA 7.** Distribución de la población con HTLV I/II por género durante el periodo (1985-2018).

<b>Género</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
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 anteriormente nombrados de epidemiología - reportes de casos y seroprevalencia del virus linfotrófico de células T humano I-II (HTLV I-II) en Colombia

durante el periodo de 1985-2018, 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.

**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**

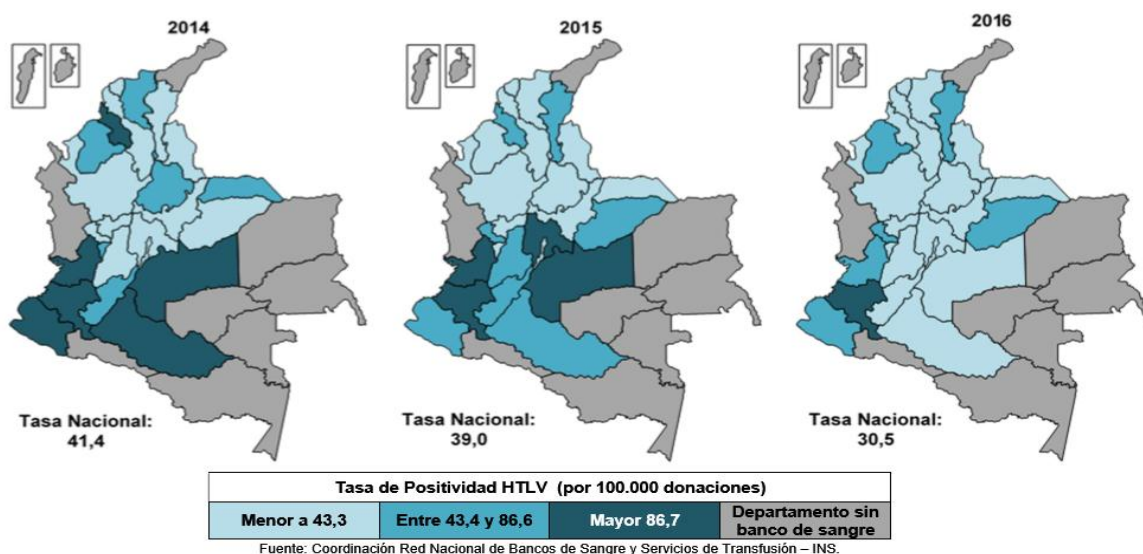
La notificación del HTLV I/II en Colombia se estableció de manera obligatoria según lo implantado en la Resolución 000437 de 2014, por esta razón se presentaron peticiones escritas al INS de donde se obtuvieron como resultados, los informes publicados por el Instituto Nacional de Salud (INS) de los años 2014 – 2016, 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.

**FIGURA 8.** Dinámica en la tasa de positividad para HTLV por cien mil donaciones, Colombia (2014-2016).



*\*Tomado del informe acerca de los procesos de confirmación, asesoría y canalización de donantes de sangre con resultados reactivos para marcadores infecciosos en bancos de sangre Colombia 2016 del Instituto Nacional de Salud (44).*

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(29), Colombia en el 2014 informó una tasa de (41,1%) siendo los departamentos de Caquetá, Cauca, Meta, Nariño, Sucre y Valle del Cauca los de mayor afectación, en el 2015 la tasa fue de (39,0%) reportando Caquetá, Cauca, Cundinamarca y Valle del Cauca 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% (figura 8).

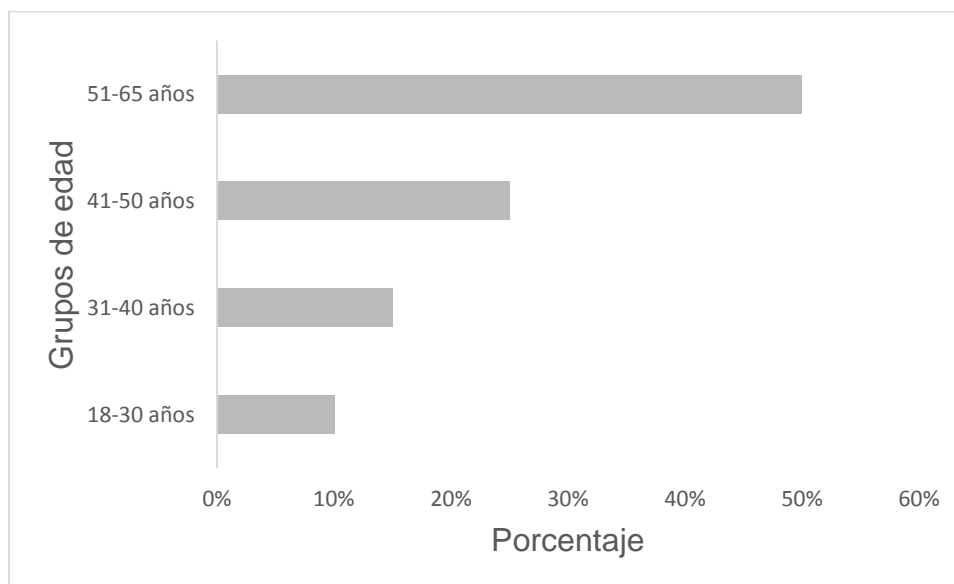


**TABLA 9.** Distribución de donantes de sangre con HTLV I/II por género (2015-2016).

<b>Género</b>	<b>2015 %</b>	<b>2016 %</b>
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. 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%), y la población masculina presentó (0,87%) de individuos infectados(29) (tabla 9).

**FIGURA 9.** Proporción por grupo de edad de donantes positivos de HTLV I/II Colombia 2015.



La proporción por grupo de edad de donantes positivos de HTLV I/II Colombia en 2015, indica que las personas con mayor infección del virus (50%) se encuentran entre 51-65 años y el grupo poblacional de 18-30 años mostró el valor más bajo (10%)(29) (figura 9).

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

<b>ENTIDAD</b>	<b>CANAL</b>	<b>PETICIÓN</b>	<b>RESPUESTA</b>	<b>RADICADO</b>
Ministerio de salud y protección social.	Petición escrita	Datos epidemiológicos de HTLV en Colombia desde 1980 hasta 2018.	Remisión al Instituto Nacional de Salud.	2487
Instituto Nacional de Salud.	Petición escrita	Datos epidemiológicos de HTLV en Colombia y en bancos de sangre desde 1980 hasta 2018.	Boletines epidemiológicos	2019-1415
Clínica Oncológica San Diego	Petición verbal	Historia de pacientes adultos con Leucemia y linfomas.	No se proporcionó información alguna.	SN
Instituto de Cancerología.	Petición verbal	Historia de pacientes adultos con Leucemia y linfomas.	No se proporcionó información alguna.	SN

Para el desarrollo de la presente investigación, se solicitó el apoyo de entidades que reportan casos del virus linfotrópico de células T humano I/II, paraparesia espástica tropical y leucemia de células T en adultos en Colombia. Como se observa, de las cuatro entidades a las que se remitió, solo dos generaron respuestas y una brindó información para la ejecución del proyecto (tabla 10), la cual fue fundamental como referencia acerca de “Datos epidemiológicos de HTLV en Colombia y en bancos de sangre desde 1980 hasta 2018”.

## 6. DISCUSIÓN

El Virus linfotrópico de células T humano - I (HTLV I) es un virus ampliamente distribuido en diferentes continentes como: 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(88). 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(41), 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 se estima entre 3.7 a 7.4 millones de infectados(47), y Colombia de acuerdo a los resultados obtenidos en el presente documento entre 1985-2018, posiblemente tiene una prevalencia total de 0,29% en grupos seleccionados de población general, sin embargo es importante considerar las limitaciones y condiciones de inclusión que se estipularon para el desarrollo de la investigación.

Teniendo en cuenta la distribución de la población con HTLV I/II por género en Colombia (tabla 7) (tabla 9), y acorde a los resultados se observa que la mayor concentración de los datos se encuentra en el género femenino. Comparando esto, Gotuzzo E, demuestra que la prevalencia de la infección por HTLV-I en mujeres es elevada(33), 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.

Como se ha mencionado, las manifestaciones neurológicas de mayor importancia son la paraparesia espástica tropical (PET) y la leucemia de células T adultas (ATLL) asociadas al HTLV I/II; en el territorio colombiano se presenta una alta endemicidad (1,9% PET y 0,34% ATLL) en la región Pacífica y Andina, específicamente en las ciudades de Bogotá, Cali, Cartagena, Cauca, Pereira, Popayán y Tumaco. Debido a la prevalencia y presencia

de estas patologías, surge la necesidad de vigilancia de neurología para PET y ATLL en oncología, para tener un control tanto del virus como de las enfermedades a las que se encuentra asociado.

Además, es importante resaltar la asociación del HTLV I/II con el linfoma no hodgkin (NHL), debido a que es la décima neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia en todo el mundo. Durante varias décadas se ha presentado un aumento en la incidencia de NHL a nivel mundial (2% - 4% aprox anual), específicamente en países de América, Este de Asia y del Norte de Europa. Considerando que Asia presenta comúnmente las neoplasias raras de células T(54), y Latinoamérica tiene aproximadamente el 7% de la carga mundial de NHL, informándose aumentos en la incidencia en Brasil y Colombia desde los años setenta y ochenta(55).

Teniendo en cuenta lo anterior, en Colombia según el informe emitido por el CAC de 2015, el linfoma no hodgkin ocupa el octavo lugar entre los cánceres más prevalentes en la población (figura 2). Dentro de los grupos poblacionales se encuentran los adultos (50-74 años), que representa el 55% de personas afectadas con NHL; y el grupo de edad de 18 a 19 años corresponde a menos del 1% del total de casos (n= 6.489)(51). Por lo tanto, esto coincide con estudios previos en los que se muestra que, en Japón, América Latina y específicamente en Colombia, la población más afectada por NHL son los adultos mayores a 50 años. Es interesante resaltar que los rangos de edad del linfoma no hodgkin coinciden con los pacientes que están infectados con HTLV I/II, por lo que se considera que al presentar HTLV I/II existe una predisposición para padecer NHL.

Por otro lado, las manifestaciones cutáneas e inflamatorias como las dermatofitosis, micosis, escabiosis, uveítis, síndrome de Sjögren, tiroiditis, cistitis, artritis, entre otras, no han sido correlacionadas en Colombia con el virus linfotrópico de células T humano I/II, por lo que es necesario resaltar la carencia de estudios de enfermedades cutáneas e inflamatorias asociadas a HTLV I/II, y realizar un llamado de atención al colegio médico de Colombia, 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). Debido a que en América Latina se han encontrado casos de pacientes con sarna noruega donde reportan un 69,6% de coinfección con HTLV-I(63), y demuestran que los hijos de madre seropositivas y con infección con estrongiloidiasis tienen 11,5 veces más riesgo de infección que los hijos de madres seropositivas asintomáticas(65). A pesar de que son escasas las investigaciones sobre la epidemiología y fisiopatología de estas coinfecciones en Latinoamérica y el Caribe.

La transmisión del virus linfotrópico de células T humano I/II, se da a partir del contacto con linfocitos infectados, por medio de las diferentes vías. 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(65).

Indiscutiblemente los casos registrados de infección por HTLV I/II en la población colombiana, están muy ligados a los factores de transmisión y de riesgo asociados a las principales vías de transmisión del virus: vertical-perinatal (lactancia), horizontal y parenteral (59).

La lactancia materna se convierte en un factor de riesgo para el HTLV I/II por vía vertical, en razón a que estudios han demostrado que el riesgo de infección aumenta con la duración de la lactancia, es decir las madres que lactan en un tiempo mayor a 6 meses, tienen una mayor probabilidad de transmisión y de complicaciones.

Estudios han permitido demostrar que: las tasas de prevalencia en los bebés que fueron amamantados más de 6 meses presentaban una incidencia y prevalencia más alta, que los bebés que fueron amamantados menos de 6 meses o que fueron alimentados con biberón(66); también 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, para los que lactaron de 12 a 24 meses fue de 15,1 y 18,8 veces fue el riesgo para los que lactaron más de 24 meses(65).

En Colombia, según el Plan Decenal Lactancia Materna 2010-2020 y el ENSIN, en el 2005 la duración mediana de la lactancia materna fue de 14,9 meses. En cuanto a lactancia exclusiva, en la región Pacífica y Andina se obtuvo el promedio de meses más alto, específicamente en los departamentos de Boyacá, Cauca, Chocó, Huila, Nariño y Valle del Cauca. Por lo anterior, toda vez que se observa una lactancia materna superior a 6 meses se genera una mayor presencia de HTLV I/II en infantes (96), asociando los departamentos endémicos de HTLV I/II en Colombia, con los que presentan un periodo largo de lactancia exclusiva; razón por la cual es necesario implementar un método de vigilancia adecuado a las maternas en periodo de lactancia.

Además, es importante resaltar los programas para el manejo de leche materna que se están implementando en Colombia, como es el Banco de leche humana, el cual tiene como finalidad la supervivencia de neonatos y de los infantes, pero que a su vez podría afectar la salud y bienestar de estos si no se realizan todas las pruebas infecciosas correspondientes (97).

Así como lo plantean en estudios de investigación Gotuzzo y Shigeo, como medida de prevención y para minimizar la transmisión de HTLV I/II por medio de la lactancia materna, se sugiere que todas las mujeres gestantes o lactantes infectadas con este retrovirus, brinden una lactancia menor a un periodo de 6 meses o se proporcione por medio de biberón(66).

Por otro lado, en Colombia hasta la fecha no se han reportado estudios donde el grupo poblacional de las investigaciones, este enfocado en trabajadoras sexuales, hombres que tienen sexo con otros hombres o sexo transaccional(70).

Igualmente, la transmisión parenteral puede convertirse en un riesgo para pacientes que se les realizan transfusiones, trasplantes de órganos, personal del área de la salud y los consumidores de drogas inyectables. Por lo que es importante enfocarse en la falta de estudios y artículos sobre HTLV I/II asociados con casos de consumidores de drogas inyectables en Colombia, teniendo en cuenta que el ministerio de salud en el año 2013 reporta que alrededor de 110.000 personas habrían hecho uso de drogas inyectables.

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(98).

Teniendo en cuenta lo anterior y asociando los estudios de Gotuzzo, se entiende que el HTLV I/II permanece en grupos familiares y está circunscrito a regiones por periodos prolongados de tiempo; y además se considera que la población con mayor riesgo para infectarse con HTLV I/II, son las personas que tienen: antecedente de una transfusión sanguínea o de procedimientos quirúrgicos o dentales, usuarios de drogas inyectables; y con indicadores de una conducta sexual riesgosa, como un inicio temprano de la vida sexual, un alto número total de parejas y que presenten otras infecciones de transmisión sexual(99).

Por otra parte, es importante recordar que la migración fue uno de los factores que favoreció la diseminación del virus y que el modelo de inmigrantes pobladores del sur de Japón, que se presentó en el siglo XX en Colombia es muy semejante al que se registró en 1924 en Brasil y Perú, en el que el valor de las migraciones en la transmisión del HTLV I/II son un caso histórico por la movilidad de inmigrantes del sur de Japón(8). Es interesante resaltar que los puntos de migración japonesa coinciden con los sitios en los que se encuentra una alta endemicidad de HTLV I/II presente en Colombia.

Por otro lado, es importante resaltar que, para facilitar el desarrollo de la investigación, con el objetivo de profundizar los aspectos epidemiológicos que direccionan el proyecto de investigación, se tuvo como referencia la información suministrada por entidades que reportan 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, se observa la poca sensibilidad y respuesta por parte de las entidades buscadas (tabla 10).

Finalmente, y como se mencionó anteriormente, el HTLV I se descubrió en 1981 en Colombia, y fue hasta 33 años después, en febrero de 2014, que se decide 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. Para la investigación se tomó como base teórico-conceptual la circular No. 0082 de 2011(27) y la resolución 000437 de 2014(28), que establecen la obligación de los bancos de sangre de realizar a sus donantes las pruebas confirmatorias para los marcadores serológicos de enfermedades infecciosas, y la práctica obligatoria de pruebas de anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T humano.

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, quedando en riesgo grupos poblacionales como los receptores de transfusión y trasplantes, personal del área de la salud y mujeres embarazadas. 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.



## 7. CONCLUSIONES

- En la región Pacífica, Caribe, Andina y Amazónica se reportaron casos de HTLV I/II durante el periodo de 1985-2018, siendo las áreas endémicas y con mayor prevalencia (82.2%) de la región Pacífica, específicamente en los departamentos de Cauca, Nariño y Valle del Cauca. Este retrovirus afecta en mayor proporción en Colombia al género femenino con respecto al género masculino (50.4% y 49.5% respectivamente). De igual manera, basándose en la revisión sistemática desarrollada en artículos de población colombiana.
- El virus linfotrópico de células T humano I/II además de transmitirse por vía parenteral a través de la transfusión sanguínea, trasplantes y por agujas contaminadas, es factible que también existan otras vías de transmisión del virus que van a ser importantes como: la vía horizontal por el infrecuente uso de preservativos y por vía vertical – perinatal, principalmente cuando las maternas brindan una lactancia materna superior a 6 meses.
- Durante el periodo de 1985-2018 se presentaron 17.417 casos de infección de HTLV I/II en la población colombiana, por lo que se considera necesario continuar con la implementación de políticas de salud, como el tamizaje serológico del virus linfotrópico de células T humano I/II en los bancos de sangre en Colombia. Teniendo en cuenta los resultados presentados en la revisión monográfica, posiblemente se correlaciona la disminución de la prevalencia del HTLV I/II durante el periodo 2015-2018 en la población colombiana, con la instauración de la circular No. 0082 de 2011 y la resolución 000437 de 2014, donde se establece la práctica obligatoria de pruebas de anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T humano I/II para bancos de sangre. Sin embargo, es importante generar varios mecanismos y medidas de prevención orientadas a grupos de riesgo como maternas infectadas y familiares de personas con HTLV I/II.

## 8. REFERENCIAS

1. OMS. Epidemiología [Internet] World Health Organization 2015 [cited 20 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. [Internet]. Rev Colomb Cancerol 2017 ;21(1):78–9 [cited 20 Aug 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-leucemia-linfoma-celulas-t-del-adulto-S0123901517300811>
3. Walter J. Linfoma no hodgking [Internet]. 2014. [Cited 25 Sept 2019]. Available from: [www.LLS.org](http://www.LLS.org)
4. Rubin M. Paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV-I (PET/MAH). [Internet] Weill Cornell Medical College 2016 [Citado 2 Sept 2019]. Disponible en: <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. [Internet]. Rev Alerg México. 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]. [Citado 13 Sept 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/virus-linfotropico-humano-de-celulas-t-tipo-1>
7. 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) [Internet]. 2014;30(2):95–103 [Citado 12 May 2018]. Disponible en:

<http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v30n2/v30n2a02.pdf>

8. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H, Miyoshi T TM. Os anticorpos para HTLV-1 em imigrantes japoneses no Brasil. [Internet] JAMA 256 (17). 2342. [Citado 25 Oct 2018]. Disponível em: <https://propp.ufms.br/2018/01/29/pesquisadores-do-ppgdip-investigam-virus-htlv-entre-imigrantes-japoneses/> %0A%0A
9. Zaninović V, Moreno D, Payán C, Rodríguez A. A propósito de 5 casos de paraparesia espástica tropical en Puerto Tejada (Cauca). [Internet]. Colombia Médica Vol 28 No 2 1997. [Citado 4 Oct 2018] Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/52/47>
10. Cancillería República Colombia. Antecedentes históricos y causas de la migración. [Internet]. [Citado 4 Oct 2018] Disponible en: <http://www.cancilleria.gov.co/colombia/migracion/historia>
11. Cortés Buelvas A, Beltrán, Mauricio<sup>1</sup>. Cortés Buelvas A, Beltrán M, Amparo Gallego G MIL. 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. [Internet]. Colombia Médica Vol 30 No 1 1999. [citado 4 Oct 2018] Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/viewFile/117/118>
12. Bermúdez-Forero MI, Berrío-Pérez M, Herrera-Hernández AM, Rodríguez-Rodríguez MJ, García-Blanco 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 [Internet]. 2016 May 4;36(2):194. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2943>
13. Instituto de salud pública gobierno de Chile. Virus linfotrópico de células T humano I/II (HTLV-I/II). [Internet]. webmaster 26 Feb 2011. [Citado 24 Oct 2018]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/notacientifica/14238/virus-linfotropico-de-celulas-t-humano-tipo-i-y-ii-htlv-iii>

14. Román GC, Román LN, Spencer PS, Schoenberg BS. Tropical spastic paraparesis: A neuroepidemiological study in Colombia.[Internet]. *Ann Neurol* 1985 17(4):361–5 [cited 20 Apr 2019];. Available from: <https://eurekamag.com/pdf/006/006843938.pdf>
15. Poiesz 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. [Internet]. *Proc Natl Acad Sci* 1980 [cited 15 May 2018]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC350514/?page=1>
16. 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. [Internet]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 Dec; 77(12): 7415–7419. [Cited 16 Oct 2018]; Available from: <http://science.sciencemag.org/content/218/4572/571.long>
17. 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. [Internet] *Journal of Immunological Methods* Volume 70, Issue 2 , Pages 233-244. 25 May 1984. [Cited 29 Oct 2018]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022175984901881>
18. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, Temin H, Toyoshima K, Varmus H VP. Human immunodeficiency viruses. [Internet]. *Science* Vol. 232, Issue 4751, pp. 697. 09 May 1986. [Cited 18 Oct 2018] Available in: <http://science.sciencemag.org/content/232/4751/697.1.long>
19. Domingo Solans E, Salas Falgueras M. Una Perspectiva sobre la Situación Actual de la Virología. *Arbor*. 2001;168(662):191–208.
20. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection [Internet]. *Front Microbiol*. 3: 388;2012. [Cited 18 Feb 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498738/>

21. 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. [Internet]. *Ann. Neurol.* 23 (supl.),S161 – S165.(1988). [Cited 19 Oct 2018]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2894809>
22. 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. [Internet]. *Rapid communication Jpn J. Cancer Res.* 81, 715-719. August 1990. [Cited 20 Oct 2018]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1975804>
23. 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. [Internet]. *Biomédica* ;33:519-25, 2013. [Citado 30 Oct 2018]. Available from: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1429/2246>
24. Yoshida M. Discovery of HTLV-1, the first human retrovirus, its unique regulatory mechanisms, and insights into pathogenesis. [Internet]. Nature Publishing Group 2005.[Citado 25 Nov 2018]. Available from: [www.nature.com/onc](http://www.nature.com/onc)
25. Gessain A. Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases. [Internet]. *Bull Soc Pathol Exot.*104(3):167-80. Aug 2011 [Cited 23 Oct 2018] Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/21796326/?i=4&from=/15129647/related>.
26. 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]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015 Jan-Feb; 57(1): 1–14. [Cited 25 Oct 2018] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325517/>
27. Instituto Nacional de Salud. ANEXO TÉCNICO No. 1 CIRCULAR No. 0082 de 2011. [Internet]. Circular 2011 [Citado 24 Oct 2018]. Disponible en: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/normatividad/bancos-sangre/anexo\\_tecnico\\_082.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/normatividad/bancos-sangre/anexo_tecnico_082.pdf)

28. Ministerio de Salud y protección social. Resolución 000437 de 2014 [Internet]. 14 Feb 2014. [Citado 24 Oct 2018]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resolucion-0437-de-2014.pdf>
29. 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. [Internet] 2018;14. [Cited 28 Oct 2018]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionSangre/AreasEstrategicas/InformeConfirmatorias2016.pdf>
30. Coffin JM. The discovery of HTLV-1, the first pathogenic human retrovirus. [Internet]. Proc Natl Acad Sci U S A. Dec 2015 [Cited 20 Oct 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4697431/>
31. Mirna M Biglione CAB. Aportes y consideraciones sobre la infección por los virus linfotrópicos - T humanos tipo 1 y 2 en Argentina. [Internet]. Actualizaciones EN SIDA E INFECTOLOGÍA .Buenos Aires. volumen 21 número 81:84-94. Sept 2013. [Citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.huesped.org.ar/wp-content/uploads/2014/11/ASEI-81-84-94.pdf>
32. Feuer G, Green PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. [Internet]. Oncogene. 2005 Sep 5; 24(39). [Cited 19 Oct 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2659530/>
33. Gotuzzo E, Verdonck K, González E, Cabada M, Resumen S 1. VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T TIPO 1 (HTLV-1): UNA INFECCIÓN ENDÉMICA EN EL PERÚ. [Internet]. Rev Peru Med Exp Salud Publica 21(4), 2004. [Cited 19 Oct 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v21n4/a08v21n4.pdf>
34. 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&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-07932017000200146&script=sci_abstract&lng=es)
35. ICTV. Retroviridae [Internet]. ICTV Noveno Informe; Lanzamiento de Taxonomía 2009. [Citado 25 Nov 2018]. Disponible en: [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)
  36. 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. [Internet]. Vol. 25, International Journal of Infectious Diseases. Elsevier B.V.; 2014. p. 94–9. [Cited 26 Nov 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865322>
  37. Blank A. HTLV-I Y HTLV-II: ESTUDIOS INMUNOGENÉTICOS (RESUMEN). [Internet] s.f. [Citado 25 Nov 2018]. Disponible en: [http://www.cls.org.co/uploaded\\_user/pdf1997/19.pdf](http://www.cls.org.co/uploaded_user/pdf1997/19.pdf)
  38. 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 vol. 4 271. 9 de septiembre de 2013. [Citado 20 Oct 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3766827/>
  39. Nakano K, Watanabe T. HTLV-1 Rex tunes the cellular environment favorable for viral replication. [Internet]. Viruses vol. 8,3 58. 24 de febrero de 2016. [Citado 20 Oct 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810248/>
  40. Ciminale V, Rende F, Bertazzoni U, Romanelli MG. HTLV-1 and HTLV-2: Highly similar viruses with distinct oncogenic properties. [Internet]. Frontiers in microbiology vol. 5 398. 29 Jul. 2014.[Citado 25 Nov 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4114287/>
  41. Bagossi P, Bander P, Bozóki B, Tözsér J. Discovery and significance of new

- human T-lymphotropic viruses: HTLV-3 and HTLV-4. [Internet] Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7(10):1235–49. [Cited 25 Nov 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19968515>
42. 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. [Internet]. J Virol, 2006.[Citado 25 Nov 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1563715/>
  43. 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. [Internet]. Retrovirology vol. 6 9. 2 Feb. 2009 [Citado 25 Nov 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647524/>
  44. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujjano-Gomero E. Leucemia/linfoma de células T del adulto. Revisión de la literatura científica [Internet]. Actas dermo-sifiliograficas. 2018 [cited 20 Apr 2019]. Available from: <https://www.actasdermo.org/es-leucemia-linfoma-celulas-t-del-adulto--articulo-resumen-S0001731017305926>
  45. Martin JL, Maldonado JO, Mueller JD, Zhang W, Mansky LM. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. Viruses. [Internet]. Viruses. 2016 Jan 27;8(2). pii: E31. [Cited 28 Abr 2019 ]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828513>
  46. Mitobe Y, Yasunaga JI, Furuta R, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor RNA and protein impart distinct functions on t-cell proliferation and survival. [Internet]. Cancer Res. 2015 Oct 1;75(19):4143–52. [Cited 29 Abr 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383166>
  47. DE THÉ G, BOMFORD R. An HTLV-I Vaccine: Why, How, for Whom?. [Internet] AIDS Res Hum Retroviruses. 1993 May;9(5):381–6. [Cited 01 May 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8318266>.



48. 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 6 Aug 2019]. 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)
49. Jabbour M, Tuncer H, Castillo J, Butera J, Roy T, Pojani J, et al. Hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: a review. [Internet]. *Bone Marrow Transplant* 2011 Aug;46(8):1039–44. [cited 4 Aug 2019]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358685>
50. Leukemia & Lymphoma society. La leucemia. [Internet]. [Citado 24 Sept 2019]. Disponible en: <https://www.ils.org/article/actualizaci-n-de-las-publicaciones-leucemia>.
51. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Linfoma no hodgkin. [Internet]. 2015.[Citado 24 Sept 2019]. Disponible en: [https://cuentadealtocosto.org/site/images/Libro Cáncer 2015/19 - Capítulo 13 - Linfoma No Hodgkin en adultos.pdf](https://cuentadealtocosto.org/site/images/Libro_Cáncer_2015/19_-_Capítulo_13_-_Linfoma_No_Hodgkin_en_adultos.pdf)
52. DeGennaro LJ. Linfoma de Hodgkin. [Internet]. 2014. [Citado 25 Sept 2019]. Disponible en: [https://www.ils.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_hodgkinlymphoma.pdf](https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/sp_hodgkinlymphoma.pdf)
53. Rastin M, Khoee AR, Tabasi N, Sheikh A, Ziaolhagh S, Elham, et al. Evaluation of HTLV-I and HCV Prevalence in Non-Hodgkin's Lymphoma. [Internet]. *Irán J Basic Med Sci* . 2013 mar; 16 (3): 242–246. [Cited 04 May 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3881248/>
54. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma – a review. [Internet]. *Acta Oncol*. 2006; 45 (3): 258-71. [Cited 12 Jun 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644568>
55. Diumenjo MC, Abriata G, Forman D, Sierra MS. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. [Internet]. *Cancer Epidemiol*. 2016 Sep

- 1;44:S168–77. [Cited 4 Sept 2019]. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27678319>
56. HIROYUKI SHIMIZU KTajima, TETSUO KUROISHIo' S, TOMINAGA, AOKI K. GEOGRAPHIC VARIATION OF HODGKIN'S DISEASE IN JAPAN.[Internet]. Nagoya J. Med. Sci. 43. 101 110. 1981. [Cited 29 Jul 2019]. Available from: [https://www.med.nagoyau.ac.jp/medlib/nagoya\\_j\\_med\\_sci/4334/v43n34p101\\_110.pdf](https://www.med.nagoyau.ac.jp/medlib/nagoya_j_med_sci/4334/v43n34p101_110.pdf)
  57. Gotuzzo E DS. Leucemia/linfoma T del adulto tipo linfomatoso por HTLV-1 en una mujer joven. [Internet]. Rev Chilena Infectol 2019; 36 (2): 234-237. [Citado 15 Sept 2019]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v36n2/0716-1018-rci-36-02-0234.pdf>
  58. National center for advancing translational scienses. Paraparesia espástica tropical. [Internet]. [Cited 20 Aug 2019]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13426/paraparesia-espastica-tropical>
  59. Rosero Solarte F, Aguirre Castañeda C, Rosero Solarte M, Orjuela Zuluaga DL, Rosero Solarte A. Paraparesia espástica tropical en un paciente con HTLV-I. [Internet]. Neurol Argentina 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. [Internet]. Front Microbiol; 3: 270. Published online 2012 Jul 24. [Cited 25 Apr 2019]. Disponible en: <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 30 Aug 2018]. 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. [Citado 20 Aug 2019]. 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. [Internet]. Investigación Clínica, vol. 49, núm. 4, 2008, pp. 455-456. [Citado 20 Aug 2019]. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S053551332008000400001&script=sci\\_arttext&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S053551332008000400001&script=sci_arttext&tlng=es)
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. [Internet]. Clin Microbiol Rev 2010 [cited 19 Aug 2018]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901658/>
65. Alarcón Villaverde J, Romaní Romaní F, Montano Torres S, Zunt JR. [Vertical transmission of HTLV-1 in Peru]. [Internet]. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2011 Mar;28(1):101–8. [cited 23 Aug 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509803/#R35>
66. Shigeo H. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. [Internet] Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2011 May 11; 87(4): 152–166. [Cited 18 Sept 2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149377/>
67. Organización Mundial de la Salud. Lactancia Materna. [Internet] [Citado 18 Sept 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/breastfeeding/es/>
68. 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. [Internet]. J Infect Dis. 2004 [cited 20 Aug 2019]; Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/190/7/1275/819086>

69. 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. [Internet]. Clin Infect Dis 2002. [cited 19 Aug 2019]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/34/12/1551/347920>
70. Díaz Torres HM, Nibot 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 [Internet]. REV CUBANA MED TROP 2009;61(3):269-74. [Citado 23 Jun 2019 ]. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v61n3/mtr11309.pdf>
71. Ministerio de salud gobierno de Chile. PROTOCOLO DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON HTLV-I 2018 - 2ª versión. [Internet] 2018 [Citado 15 Aug 2019] Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/programas-enfermedades-transmisibles/virus-linfotropico-humano-de-celulas-t-tipo-1-htlv-1/>
72. 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)
73. Institute National on drug abuse (NIH). El consumo de drogas y las infecciones virales (VIH, hepatitis).[Internet]. Julio 2019. [Citado 10 Sept 2019]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-consumo-de-drogas-y-las-infecciones-virales-vih-hepatitis>.
74. Morse SS. Emerging viruses. [Internet]. New York: Oxford University Press, 1992, pp.10-28 [Cited 23 Oct 2018] Available in: <https://global.oup.com/academic/product/emerging-viruses-9780195104844?cc=us&lang=en&>
75. SanMiguel I. JAPONESES EN COLOMBIA. HISTORIA DE INMIGRACIÓN, SUS DESCENDIENTES EN JAPÓN. [Internet]. Rev.estud.soc.no.23 Bogotá Jan./Apr. 2006. [Citado 01 Sept 2019]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-)

885X2006000100008

76. Wabgou M. Las migraciones internacionales en Colombia. [Internet] Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Desarrollo Humano 2012. [Citado 13 Sept 2019]. Available from:  
<http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/investigacion/article/viewArticle/2116/3678>
77. 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. [Internet]. J Clin Microbiol 1999 May;37(5):1324–8 [cited 2019 Aug 4]. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC84764/>
78. Wiener lab. HTLV I-II Elisa recombinante Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detección de anticuerpos contra los virus HTLV I y II. [Internet] 2000; Argentina [Citado 20 Oct 2018]. Disponible en:  
[https://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/htlv\\_ii\\_elisa\\_recombinante\\_sp.pdf](https://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/htlv_ii_elisa_recombinante_sp.pdf)
79. 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. [Internet] Biomédica revista del Instituto Nacional de Salud V ol. 22 Núm. 1 (2002) [Citado 20 Oct 2018]. Disponible en:  
<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1137>
80. Tamay de Dios L, Ibarra C VC. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. [Internet]. Medigraphic Vol. 2. 2013. [Citado 21 Oct 2018] Disponible en:  
[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.com/ridwww.medigraphic.org.mx)  
<http://www.medigraphic.com/ridwww.medigraphic.org.mx>  
x
81. Imperial college london. HTLV load testing and genotyping. [Internet]. [Cited 21 Oct 2018] Available from: <https://www.imperial.ac.uk/medicine/molecular->

diagnostic-unit/diagnostic-services/htlv-load-testing-and-genotyping/

82. Garcés MV ML. Comorbidity between HTLV-1-associated adult T-cell lymphoma/leukemia and verrucous carcinoma: a case report. [Internet]. 2017. [Cited 4 Apr 2019]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v48n1/1657-9534-cm-48-01-00035.pdf>
83. Tözsér J, Weber IT. The protease of human T-cell leukemia virus type-1 is a potential therapeutic target. [Internet]. *Curr Pharm Des* 2007 13(12):1285–94. [cited 20 Aug 2018];. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504236>
84. Kato K, Akashi K. Recent advances in therapeutic approaches for adult T-cell leukemia/lymphoma. [Internet]. Vol. 7, *Viruses*. MDPI AG; 2015. p. 6604–12. [Cited 20 Sept 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690883/>
85. 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 20 Aug 2018]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354216306258>
86. Organización Panamericana de la salud, Organización mundial de la salud. Coinfección. [Internet]. [cited 23 Sept 2019]. Disponible en: [http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?!sisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&task=exact\\_term&previous\\_page=homepage&interface\\_language=e&search\\_language=e&search\\_exp=Infecci%F3n%20Mixta](http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?!sisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&task=exact_term&previous_page=homepage&interface_language=e&search_language=e&search_exp=Infecci%F3n%20Mixta)
87. Góngora-Biachi RA, Castro-Sansores C, González-Martínez P, Pavía-Ruz N, Valadez-González N. Coinfección por los retrovirus VIH-1 y HTLV-I/II: Reporte de los primeros casos en la Península de Yucatán. [Internet]. *Rev Biomed* 1996; 7(3) : 159-162. [Citado 24 Nov 2018]. Disponible en: [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=26103&id\\_seccion=386&id\\_ejemplar=2698&id\\_revista=22](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=26103&id_seccion=386&id_ejemplar=2698&id_revista=22)

88. Carlos Toroa, Berta Rodésa, Antonio Aguilerab, Estrella Caballeroc, Rafael Benitod, Sylvina Bassania, Carmen Rodríguez, Concepción Tusetf, Raúl Ortiz de Lejarazug, José Eirósg, Juan García, Enrique Calderóni, Francisco J. Capotej, Alejandro Vallejo, Ma VSGE para el E del V-2 y del H-I. Infecciones por VIH-2 y HTLV-I/II en España. [Internet]. Elsevier Vol. 22. Núm. 3 páginas 177-182 (Marzo 2004) [Citado 3 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-por-vih-2-htlv-i-ii-espana-13058026>
89. 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. [Internet] Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):256–63. [Cited 5 Oct 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307036>
90. Casoli C, Pilotti E, Bertazzoni U. Molecular and Cellular Interactions of HIV-1/HTLV Coinfection and Impact on AIDS Progression. 2010. [Internet]. AIDS Rev.2007 Jul-Sep; 9 (3): 140-9. [Cited 25 Nov 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982939>
91. Organización Panamericana de la Salud. INDICADORES DE SALUD: Aspectos conceptuales y operativos (Sección 2). [Internet] [Citado 2 Aug 2019] Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14401:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-1&Itemid=0&limitstart=2&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14401:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-1&Itemid=0&limitstart=2&lang=es)
92. Martínez-Nieto, Mario Isaza-Ruget NR-E y, 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. [Internet] Rev. salud pública [en línea]. 2007, vol.9, n.2, pp.253-261. [Citado 20 Jul 2019]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0124-00642007000200009](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0124-00642007000200009)

93. Domínguez MC, Salcedo M, García F. Evaluación serológica y virológica de la infección del virus linfotrópico humano 1 en grupos familiares de Tumaco, [Internet]. Colombia. Biomédica 2015 Mar 27 [cited 2019 Aug 4]. Disponible en: [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)
94. Zarate MB. 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. [Internet] [Citado 9 Jul 2019]. 2012. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/43642/1/45487188.2012.pdf>
95. 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. [Internet]. acta médica colombiana 1999;24:137–43. [Citado 03 Feb 2019]. Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/04-1999-03.pdf>
96. Ministerio de Salud y protección social. Plan Decenal Lactancia Materna 2010-2020. [Internet] [Citado 19 Sept 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SNA/pla n-decenal-lactancia-materna.pdf>
97. Ministerio de Salud y protección social. Banco de leche humana en Colombia. [Internet]. [Citado 19 Sept 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Bancos%20de %20leche%20humana.pdf>
98. Ministerio de salud de Colombia. LINEAMIENTO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE INTERVENCIONES DE REDUCCIÓN DE DAÑOS Y RIESGOS POR USO DE DROGAS POR VÍA INYECTADA. [Internet]. [Citado 17 Sept 2019] Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/line amientos-tecnicos-uso-drogas-inyectadas.pdf>



99. 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 20 May 2019]. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v27n3/a08v27n3.pdf>