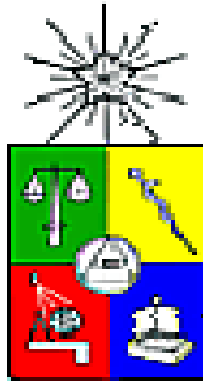


**Universidad de Chile  
Facultad de Medicina  
Escuela de Salud Pública**



**“Prevalencia de infección por HTLV en contactos de donantes de sangre positivos. Servicio de salud de Reloncaví, Región de los Lagos, Chile.”**

Tesis para optar al grado de Magister en Salud Pública

**Alumna** : Juana Ulloa Poblete Profesora  
**Guía** : Dra. Olivia Horna Campos

Santiago, 2016

| <b><u>Índice:</u></b>                     | Pag |
|---|-----|
| <b>Resumen</b>                            | 4   |
| <b>Capítulo I: Introducción</b>           | 6   |
| <b>Capítulo II: Marco de referencia</b>   | 8   |
| 1. Epidemiología de la infección por HTLV | 8   |
| a. Situación a nivel mundial              | 9   |
| b. Situación en América Latina            | 11  |
| c. Situación en Chile                     | 14  |
| 2. Historia natural de la enfermedad      | 17  |
| a. Definición del virus                   | 17  |
| b. Características del Virus              | 17  |
| c. Factores Pronósticos                   | 19  |
| d. Periodo de incubación                  | 19  |
| e. Mecanismos de transmisión              | 19  |
| f. Presentación clínica                   | 22  |
| g. Diagnóstico                            | 24  |
| h. Tratamiento                            | 25  |
| i. Pronóstico                             | 25  |
| j. Prevención                             | 25  |
| <b>Capítulo III:</b>                      |     |
| Pregunta de Investigación                 | 26  |
| <b>Capítulo IV:</b>                       |     |
| Objetivo general                          | 27  |
| Objetivo específico                       | 27  |

|   |    |
|---|----|
| <b>Capítulo V:</b>  |    |
| <b>Metodología</b>  | 28 |
| a) Diseño   | 28 |
| b) Lugar de estudio   | 28 |
| c) Universo   | 32 |
| d) Muestra  | 32 |
| e) Calculo y tamaño de la muestra                                     | 32 |
| f) Variable   | 33 |
| h) Técnicas de recolección  | 34 |
| i) Análisis estadístico   | 34 |
| k) Criterios éticos   | 35 |
| <br>  |    |
| <b>Capítulo VI:</b>   |    |
| <b>Resultados</b>   | 36 |
| 1. Prevalencia HTLV en donantes de sangre y contactos examinados      | 36 |
| 2. Características de los contactos examinados con resultado positivo | 39 |
| 3. Razón de prevalencia de HTLV en contactos y donantes de sangre     | 44 |
| 4. Proporción de HTLV vs otras patologías de tamizaje                 | 45 |
| <br>  |    |
| <b>Capítulo VII:</b>  |    |
| Discusión   | 46 |
| Fortaleza y Limitación del estudio                                    | 50 |
| Conclusiones  | 51 |
| Recomendaciones   | 52 |
| <br>  |    |
| <b>Capítulo VIII:</b>   |    |
| <b>Bibliografía</b>   | 53 |

## **Resumen:**

**Introducción:** El virus linfotrópico de las células T humana tipo I (HTLV-I) 2 (HTLV II) es de distribución mundial y se considera el agente etiológico de la leucemia-linfoma de células T del adulto (LLTA) y de la paraparesia espástica tropical (PET). La infección ocurre principalmente por transmisión vertical a través de la lactancia materna, aunque también puede adquirir por vía sexual y sanguínea.

En Chile según la ENS 2010, la prevalencia de HTLV-I/II de 0,5% en población general. La prevalencia en donantes de sangre oscila entre 0,73-0,3 %. El tamizaje en donantes se realiza desde el 2009 y hasta hoy no se han realizado estudios en contactos de donantes positivos.

**Objetivo:** Estimar la prevalencia de infección por virus HTLV-I/II entre los contactos de donantes de sangre positivos en el Servicio de Salud Reloncaví, Región de Los Lagos en el periodo del 2011 – 2013.

**Métodos:** Estudio de Prevalencia. La muestra estuvo conformada por la información de los contactos de donantes positivos a HTLV durante el período 2011- 2013 del servicio de salud de Reloncaví. Todos los casos con resultados positivos a HTLV fueron confirmadas por el ISP y se excluyeron contactos positivos sin confirmación. El proyecto fue aprobado por el comité de ética del SS de Reloncaví y Puerto Montt.

**Variables:** La variable respuesta fue la Proporción de casos de HTLV en contactos de donantes positivos. Las variables de contexto fueron; edad, Sexo, comuna, región, relación familiar y resultado de laboratorio. La información fue obtenida de los bancos de Sangre de los Servicios de Salud Osorno Reloncaví, Chiloé y DEIS y de la Seremi de salud Región de Los Lagos y Unidades de infectología de los Servicios de Salud.

**Análisis de datos:** se realizó un análisis descriptivo de los contactos y donantes de sangre expresado en números y porcentajes. En contactos, se calcularon los porcentajes de HTLV específicas por edad, sexo y comuna y finalmente se calculó la razón de prevalencia en los contactos y donantes.

**Resultados.** Durante el periodo estudio, se encontraron 0,48% (29) donantes positivos. Ellos declaran 120 contactos, de los cuales el 76%(91) fueron examinados. La seroprevalencia HTLV en contactos de donantes positivos fue de 17,6%. De ellos, el 37% fueron conyuges y el 63% mujeres. Los contactos de donantes positivo tiene un RP: 36,7 veces más probabilidad de presentar HTLV a diferencia de los donantes.

**Conclusiones:** Esta información da cuenta de la necesidad de un estudio y seguimiento de contactos de donantes HTLV positivos. Esta enfermedad debe ser considerada entre las enfermedades de vigilancia epidemiológica, especialmente en el tamizaje en gestantes dada su severidad e incremento. Se requieren más estudios en contactos que confirmen lo observado.

## **CAPITULO I**

### **Introducción:**

El virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I) fue descubierto en 1980. La primera enfermedad asociada con la infección por HTLV-1 fue una neoplasia maligna de células T única y altamente agresivo llamado ATL, Posteriormente, también se le asocia enfermedades como la paraparesia espástica tropical, uveítis, y dermatitis infectiva.

En 1982 se descubrió el virus tipo linfotrópico humano tipo II (HTLV-II) y también se le ha relacionado con enfermedades asociadas a cuadros neurológicos que presentan síntomas similares a la paraparesia espástica tropical y a la neuropatía atáxica tropical (1).

El virus frecuentemente identificado es el virus HTLV-I, el cual es prevalente (2) en grupos poblacionales de Japón, islas del Caribe, África, América del Sur y comienza a propagarse por aéreas no endémicas, lo cual podría llegar a ser un problema de Salud Pública. Se estima que existe entre 15 y 20 millones de personas que están infectadas, de ellos entre un 5 y 10% desarrollarán alguna de las patologías durante la vida. La transmisión del HTLV-I ocurre por tres vías, de madre-hijo a partir de lactancia materna, por vía sanguínea a través de transfusiones o agujas contaminadas y por transmisión sexual. A diferencia de otros integrantes de la familia viral, como el HIV, el HTLV-I es menos contagioso y su transmisión requiere del contacto directo entre células.

La detección de la infección por el virus HTLV a nivel mundial se ha incorporado como actividad de tamizaje en bancos de sangre, por la

posibilidad de transfundir productos sanguíneos infectados (3). En Chile, se asoció a paraparesia espástica tropical en 1989, y en 1991 se describió por primera vez en donantes de bancos de sangre (4). La cepa identificada en nuestro país es la cosmopolita, perteneciente al sub grupo Transcontinental (5). Entre los años 2009 y 2010 se realizó la Encuesta Nacional de Salud y entre los ítems se estudiaron infecciones potencialmente transmisibles por vía parenteral, observando una prevalencia de infectados con HTLV-I/II de 0,5% (1) en población general, de ellos 0,7% son mujeres y 0,2% son hombres.

En la Región de Los Lagos no se ha realizado ningún estudio sobre casos de infección de HTLV en donantes de sangre y sus contactos. En los años 2011- 2013, se registran 29 casos de donantes positivos en el sistema de registro de Bancos de sangre del Servicio de Salud Reloncaví de la Región de Los Lagos, y que también registra el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). El HTLV es una patología de vigilancia de Laboratorio.

Por ello, reviste importancia aproximarse a una estimación de la prevalencia, para iniciar la búsqueda intencionada y la destinación de recursos necesarios, además es un tema que interesa a las autoridades locales por el aumento de los casos en los últimos años en el Servicio de Salud y la Región.

El propósito del estudio es estimar la prevalencia de la infección por virus entre los contactos de donantes de sangre positivos a HTLV en el Servicio de salud Reloncaví, de la Región de los Lagos, en el periodo del 2011 – 2013.

## **CAPITULO II**

### **Marco Teórico de Referencia:**

El virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) fue el primer retrovirus humano descubierto, gracias a investigaciones simultáneas que se dieron en Japón y los Estados Unidos. Poiesz et. al, en 1979, identificó el HTLV en células T de un paciente con linfoma de células T cutáneo (6). Casi simultáneamente, en 1982 Yoshida et al, identificó el virus de la leucemia de células T del adulto (ATLV) (7). Poco tiempo después se demostró que el HTLV y ATL tenían secuencias idénticas (8), denominándose a este virus HTLV tipo I y llamando a la enfermedad ATL (leucemia de células T del adulto) en reconocimiento a los autores japoneses (9). Desde entonces, varios tipos de virus HTLV han sido descritos: HTLV-I al HTLV-IV. Solo el HTLV-I y el HTLV-II han sido asociados con enfermedad en humanos y con el estado de seroportador (10).

#### **1. Epidemiología.**

La prevalencia de infección HTLV I/II varía según el subgrupo estudiado, así dadores de sangre (0,002% a 2,5%), población al azar (0,01% a 1,9%), receptores de productos sanguíneos (0,002% a 0,55%), individuos con enfermedades de transmisión sexual (0,2% a 5,7%), drogadictos intravenosos (13,6% a 26,3%), mujeres embarazadas (0,01% a 0,84%), pacientes infectados con SIDA (1,4% a 6,0%), nativos de América del sur (0,8% a 57,9%) y pacientes con enfermedades neurológicas 20,9% (11).



Se ha demostrado la habilidad de ciertos patógenos de “engañar” al sistema inmune del hospedero, no solo en evadir su mecanismo sino que también utilizarlos para favorecer su patogenicidad y sobrevivida. Al respecto el HTLV-I no es la excepción puesto que se considera un organismo experto en la evasión del sistema inmune y sobrevivida, el HTLV-I es capaz de mantener un equilibrio con su hospedero, hasta el punto que la mayoría de los individuos infectados no presenta ninguna patología clínica (sobre el 90%), y de presentarse ésta, requiere de un período de décadas para manifestarse. Esta observación concuerda con la estimación de que HTLV-I corresponde a un patógeno ancestral que infecta a los seres humanos desde hace más de 1500 años, luego de encontrarse segmentos genómico del provirus en el DNA de momias Chilenas. De hecho, los fragmentos genéticos encontrados son similares a los de hoy en individuos infectados de Japón y Chile, sugiriendo una conservación genética del virus desde hace más de 1500 años (2).

#### **a) Situación a nivel mundial**

La infección por HTLV es endémica en el suroeste del Japón (Okinawa, Kyushu (12) con prevalencias que varían del 16 al 30%. En Centro y Sur de África la prevalencia es de 10%, a diferencia de América Central y el Caribe en donde se han observado prevalencias del 14% en (Jamaica, Trinidad y Tobago, Barbados, Haití) (13).

En Europa la seroprevalencia no supera el 1%, no es considerada un área endémica. Generalmente muestra una prevalencia entre 0,001% a 0,07% en donantes de sangre, con un predominio de un 98% aproximadamente del HTLV-I, respecto a América del Norte. La tasa de infección para los donantes de sangre, se encuentra con una distribución equitativa para

HTLV-I (0,001%) y HTLV-II (0,0022%) encontrándose la mayor prevalencia entre drogadictos intravenosos con un predominio del subtítulo II ( Zervou E y col 2004) (11).

El virus HTLV-II es prevalente en África Central y del Este, en poblaciones nativas de Norte, Sur y Centro América y en usuario de drogas por vía endovenosa de Europa y los Estados Unidos (10). En el año 2005, el HTLV-III y el HTLV-IV fueron reportados en África Central (14).

En el año 1993, se estimó que 10 a 20 millones de personas presentaban infección por HTLV-I a nivel mundial (15); actualmente no existe una estimación más actual de la prevalencia global de HTLV-I. Este hecho es debido principalmente a que la mayoría de los estudios son realizados en grupos no representativos o en poblaciones específicas donde la prevalencia de la infección puede estar sobreestimada (10)(16).

La prevalencia e incidencia de infección por HTLV-I varía entre regiones o grupos poblacionales. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios epidemiológicos de tamizajes serológicos por HTLV-I, han sido realizados en donantes de sangre (17) y en caso de áreas endémicas, en mujeres gestantes (15) (18) y en población general (19).

Existen escasos estudios en poblaciones vulnerables (trabajadores sexuales, homosexuales, inmigrantes de áreas endémicas, usuario de drogas endovenosas y parejas sexuales o descendiente de persona infectadas en partes no endémicas (20).

## **b) Situación en América Latina**

En América del Sur, este virus ha sido encontrado en casi todos los países, aunque con una mayor prevalencia en Brasil, Colombia y Perú (6). También ha sido reportada en Costa Rica y Ecuador. HTLV-II es endémico en poblaciones indígenas del nuevo mundo en las que se incluyen tribus autóctonas de Panamá, Colombia, Argentina, Bolivia y otros países de América del Sur (21).

Estudios realizados en Argentina demostraron que el virus HTLV-I circula en los bancos de sangre de Córdoba con una prevalencia de entre 0,026% y 0,038%. (20). Se considera Región endémica para el virus el norte de Argentina, donde la prevalencia en donantes de sangre es entre 0,6% y 1% (Jujuy 1%, Salta 0,7%, Formosa 0,6%) otras regiones no endémicas, Centro y Sur del País, donde la prevalencia en donantes de sangre varía entre 0,01% y 0,2% (22).

En Honduras, según la zona Geográfica, la prevalencia global de infección en la ciudad de San Pedro Sula fue de 0,14% y en la ciudad de Tegucigalpa 0,06% (23). En Venezuela durante el período 2007-2008, se evaluó la seroprevalencia de los virus linfotrópicos de células T (HTLV I/II) en 80 pacientes leucémicos, los pacientes eran de ambos sexos con edades comprendidas entre los 10 y 90 años que accedieron en forma voluntaria a participar en la investigación, todos procedentes de la consulta de Hematología del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" en Cumaná, Estado de Sucre Venezuela. Los resultados evidenciaron la presencia de anticuerpos anti HTLV I/II en tres pacientes, lo cual representó una prevalencia de la infección del 3,75%(24).

En Venezuela, la infección por estos virus también ha sido observada en miembros de la tribu de indios Yaruros que habitan en el sudeste del País, encontrándose un 12% de portadores de HTLV II, y en la etnia de los Guajiros una prevalencia al mismo virus de 25% (24).

La mayoría de los trabajos epidemiológicos sobre la infección por el HTLV en Colombia, se ha realizado en la costa pacífica y en la región central. En ellos se documenta de forma detallada las existencias de zonas endémicas, (Tumaco, Guapi, y Buenaventura) donde las prevalencias varían de 1,1% a 2,8%. Sin embargo, en comparación con los estudios realizados en la costa pacífico, hasta el 2004 existían muy pocos estudios epidemiológicos, que documentaran la circulación de estos virus en las poblaciones caribeñas colombianas (25).

Algunos estudios realizados en Bolivia, particularmente por investigadores japoneses, identificaron manifestaciones clínicas de PET en 30 casos, especialmente mestizos, así como de portadores sanos en diferentes poblaciones del altiplano Bolivariano, existiendo focos de mayor prevalencia en el grupo Aymara de la Región de Huacha calla (26).

Lo más relevante de estos estudios realizados, es la identificación de ADN pro viral de HTLV-I, en una muestra de médula ósea de una momia de 1500 años de antigüedad, perteneciente al museo de San Pedro de Atacama, y focos endémicos de HTLV-I en pueblos nativo de los Andes (27).

En el Salvador, la capital de Bahía, Brasil se realizó un estudio de pacientes del Hospital Universitario Edgar Santos que brinda asistencia a pacientes infectados con HTLV, diagnosticados en centros de donación de sangre o en servicios de dermatología y neurología, la muestra de análisis estuvo

integrada por 115 pacientes infectados, 66% eran varones, con mayor frecuencia los casos fueron mulatos o negros (28).

En comparación con los controles, los sujetos infectados por el virus y sin patología asociada, presentaron con mayor frecuencia adormecimiento de manos y pies (OR:2,1 y 4,8) respectivamente, debilidad de brazos y piernas (OR: 3,8 y 4,0), nocturia (OR: 2.7), artralgias (OR: 3.3), sangrado gingival (OR:1.8), en el análisis de variables múltiples la nocturia y la incontinencia no se asociaron en forma significativa con la infección, mientras que las manifestaciones restantes persistieron sustancialmente relacionadas con ella. Los hallazgos manifiestan la elevada prevalencia de síntomas que comprometen la calidad de vida de los pacientes infectados. Este estudio demostró que la infección por HTLV-I se asocia con diversas manifestaciones clínicas incluso en paciente que no reúne los criterios de mielopatía (28).

En Perú se hizo un estudio prospectivo, se estudiaron 141 personas con alto riesgo sexual en la ciudad de Pisco, para detectar infección por HTLV-I, que involucró a trabajadoras sexuales (32), varones homosexuales (54), y varones bisexuales (55). 10,4% de trabajadoras sexuales fueron positivas 1,9% de varones homosexuales y ningún caso resultó positivo entre los heterosexuales.

Este estudio reafirma el hallazgo que HTLV-I en el Perú, es una enfermedad de importancia en grupos de comportamiento de alto riesgo sexual. El haber detectado 10,4% de seropositividad en trabajadora sexuales, es similar al 7% y 13,4% descrito para Lima y Cuzco, aunque es menor al 25% en trabajadoras sexuales del Callao (29). En Costa Rica, se realizó un estudio de seroprevalencia en donantes de sangre con los siguientes resultados:

La mayor prevalencia se presentó en la región de Huelar Atlántica con un 0,09%, y la Brunca y Central Sur un 0,05%. Las Regiones del Pacífico Central, Chorotega y el área Metropolitana un 0,02%. No se detectó ningún caso en las regiones de Huetar Norte y Central Norte.

Con el estudio, se documentó una seropositividad general para HTLV I / II de 0,22% y una prevalencia nacional de 0,033% en los donantes de sangre. Lo que indica la relevancia del tamizajes obligatorio como medida de seguridad sanguínea y de Salud Pública, para impedir la transmisión de éstos agentes a través de sangre o sus hemoderivados, a pacientes y población general (30).

### **c) Situación en Chile:**

En Chile, se asoció a paraparesia espástica en 1989 (1) y en 1991 se describió por primera vez en donantes de bancos de sangre (31) . La prevalencia nacional es de 2 cada 100.000 habitantes, y se considera que se distribuye por igual en todo Chile.

En nuestro país los casos se centralizan en el Servicio de Neurología del Hospital Del Salvador. Se atienden alrededor de 200 pacientes. El serotipo nacional pertenece al subgrupo Transcontinental de la cepa Cosmopolita.(32).

La epidemiología se basa en la prevalencia de donantes de sangre; estudios epidemiológicos del virus demostraron una prevalencia de 0,07% en la población chilena en general, mientras que en la población originaria estudiada, se encontró una seroprevalencia mayor, entre el 1% al 9%; lo que sugiere presencia prehispánica del HTLV-I en Chile y en América (33).

Chile es un país que desde el año 1987 hace tamizaje obligatorio en bancos de Sangre para el VIH/SIDA que se actualizó posteriormente a través de la circular N°4F/53/ 19-12-1995 del Ministerio de Salud, en 1996 inicia el tamizaje serológico de Hepatitis B y C y desde diciembre 2008 se instruye desde el Ministerio de Salud a los Bancos de Sangre el tamizaje serológico de HTLV I/II y otras patologías. Todas ellas, están incorporadas a las Vigilancia Epidemiológica en el Sub sistema de morbilidad como son el caso de VIH/SIDA, Hepatitis B- C, Chagas, (con excepción del HTLV) acciones que en conjunto permite evitar la transmisión por sangre de éstas enfermedades y tomar medidas adecuada con los contactos.

El primer estudio se realizó en 954 donantes en el año 1991, y encontró una seroprevalencia de 0,73% (tabla N° 1). En el año 2000, en el Hospital Del Salvador en Santiago, se encontró una seroprevalencia de 0,3% en 16.000 donantes (tabla N°1).

**Tabla 1. Seroprevalencia en donantes de HTLV I en Chile**

| <b>Seroprevalencia (%)</b> | <b>Observaciones</b>                                  |
|----------------------------|---|
| 0,73                       | En 954 donantes de sangre (1991)                      |
| 0,3                        | En 16.000 donantes en el Hospital del Salvador (2000) |
| 0,5                        | 85.700 donaciones (comisión de sangre y tejidos 2007) |

Fuente ISP, datos MINSAL.

Si lo comparamos con otras enfermedades transmisibles por transfusión sanguínea, ese mismo año, en el mismo banco de sangre, podemos observar que esta prevalencia lo convierte en una patología importante: Chagas 0,6%; VIH 0,75%; hepatitis B 0,5%; hepatitis C 0,25%. (32).

Según datos entregados por el ISP, en el período comprendido entre enero de 2009 y julio de 2010, se confirmó la infección por HTLV-I en un total de 737 donantes de sangre, provenientes de todo el país.

Se realizó un estudio de seroprevalencia utilizando 200 muestras de suero almacenado y mantenidos en alícuotas originales a -80°C, obtenidos de manera aleatoria de pacientes consultantes a los centros de referencias de enfermedades de transmisión sexual (ETS), de los Hospitales Barros Luco Trudeau y San José, para un estudio previo de infecciones virales.

El análisis serológico resultó 1/200 muestras positivas para HTLV I/II lo que dio una seroprevalencia de de 0,5%. Este resultado es igual a la prevalencia encontrada en la encuesta Nacional de salud realizada en Chile en el 2009-2010 a nivel poblacional.(1).

La vigilancia de los casos de HTLV en Chile está incluida dentro de la vigilancia de Laboratorio, pero no lo está dentro del subsistema de Vigilancia de Morbilidad, por lo tanto, los casos diagnosticados con HTLV+ no se notifican, como suele ocurrir con los casos de VIH- SIDA, Hepatitis B y C que son de notificación obligatoria de acuerdo al decreto Supremo N°158.



## 2. Historia natural de la enfermedad

a) **Definición del Virus:** pertenece a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Oncovirina* con capacidad de transcripción reversa de su genoma a ADN y de inserción en el cromosoma de la célula infectada (1).

b) **Características del virus.** Los virus aislados de diferentes partes del mundo muestran una homología de 97% o más. El genoma pro viral tiene los genes *gag*, *pol* y *env*; *in vitro* tiene gran tropismo por células T pero no tiene efecto citopático. Se descubrieron además genes reguladores *tax* y *rex*. Gen *tax*: transforma las células T inhibiendo la apoptosis y promueve la proliferación celular, desregula la expresión celular de los genes y otras acciones.

El mecanismo de enfermedad neurológica es más oscuro y sería producido por estímulo en la producción de IL-15 y FNT (teoría desmielinizante y citotoxicidad producida por el virus (10).

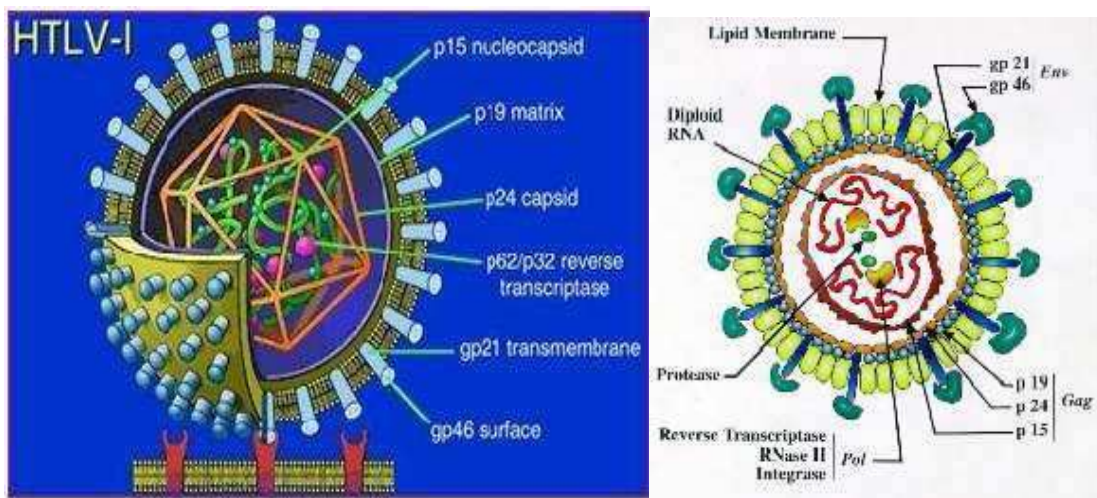
El virus HTLV-1 de la leucemia de células T (HTLV-1) al igual que el virus del Sida (VIH 1 o 2) pertenece a la familia de los retrovirus humanos y a la subfamilia oncovirinae.

La partícula viral, está formada por una nucleocápside icosaédrica que contiene el genoma viral formado por una cadena sencilla de ARN, existiendo dos copias por partícula viral.

Estos virus tienen tropismo positivo por la molécula CD4 de ciertas células blancas, es decir éstas últimas juntos con los tejidos o componentes linfoides (amígdalas, bazo, ganglios, células dendríticas foliculares centrales germinales, y placas de Peyer intestino) son el blanco de estas infecciones virales, por lo que se explica la falta de

respuesta inmunológica inicial, así como la presencia de interleucinas que interfieren con la Ig gama Th1. Tiene un genoma de aproximadamente 9000 pb.(pares de base). Estos virus inductores de cáncer, alteran la maquinaria de la célula infectada para promocionar su propia sobrevivencia y crecimiento, durante éstos procesos ellos interfieren con el mecanismo de control normal de la célula, permitiendo su crecimiento anormal, alteraciones genéticas y malignidad.

**Figura 1. Célula del Virus HTLV-1**



El virus ha sido secuenciado y sujeto a intenso examen biológico molecular, con resultados que lo involucran con el importante evento de immortalización de los linfocitos. Los genes de éste virus no son homólogos de oncogenes celulares y no hay evidencias que sugieran mutación por inserción, éstos genes alteran la expresión de una variedad de genes celulares y lo hacen alterando las características de crecimiento de la célula huésped asociado a linfoproliferaciones benignas o a linfomas y leucemias (34).

**c) Factores Pronósticos Asociados a la Historia Natural de la Infección.**

El HTLV -1 es un virus neurotrópico, por lo tanto el sistema nervioso como la piel, son afectados por tener el mismo origen embrionario (33).

Se ha propuesto que la vía de infección y el tamaño del inoculo determinan la afección de las poblaciones celulares; de éste modo la respuesta inmune y la constitución genética del huésped serían importante en la expresión de enfermedades asociadas a éste virus.

**d) Periodo de incubación**

Se considera que la infección por HTLV-I se adquiere en las primeras semanas de vida con el calostro y la leche materna apareciendo la mielopatía a los 40 años de edad, por lo tanto el período de incubación es de varias décadas; si la transmisión ocurre por transfusión sanguínea, hay una carga viral más alta y el tiempo de incubación se reduce a pocas semanas o meses (35).

A pesar que la mayoría de los individuos infectados por HTLV-I o HTLV-II permanecen asintomáticos a lo largo de toda su vida, se sabe que estos agentes retrovirales son etiológicamente responsables por algunos síndromes clínicos de naturaleza neoplásica, inflamatoria o degenerativa. Aún se desconoce las razones por las cuales, apenas una pequeña proporción de portadores de la infección evoluciona para el desarrollo de enfermedades asociadas a ella (36).

**e) Mecanismos de transmisión**

La transmisión del HTLV, no es fácil, permanece en grupos familiares y circunscritos a regiones por períodos prolongados de tiempo. Los modos de transmisión que se conocen son, a través de productos derivados de la sangre, contacto sexual y por transmisión vertical

principalmente a través de la lactancia materna (37).

**1. Vertical**, incluye todas las formas de transmisión de la madre al niño, lactancia materna, la perinatal, o intrauterina (transplacentaria), aunque a diferencia del VIH, la transmisión ocurre casi exclusivamente por la Lactancia materna, (15). El porcentaje de infección durante la lactancia puede variar de 5,7 - 37,5% (35), dependiendo de factores como la edad materna, carga viral y duración de la lactancia. Un estudio realizado en Perú encontró que la frecuencia de infección de los lactantes variaba según el tiempo de lactancia, siendo menos del 4% en aquellos que fueron amamantados máximo seis meses de lactancia y de 33% en aquellos que lactaron más de dos años,(15). En poblaciones endémicas, la transmisión por lactancia varía entre 15-25%. En Chile se demostró la presencia de HTLV-I en 17,6% de los hijos de madres con PPET (38).

**2. Horizontal** incluye el contagio por contacto sexual y la infección adquirida por transfusión de sangre y hemoderivados de personas seropositivas,(39). Se produce principalmente por células que contienen el pro virus y no por viriones libres. La transmisión sexual es poco eficiente en general, se requiere de una exposición prolongada por varios años, y por ser un virus adosado a células es 100 veces más eficiente su transmisión de hombre a mujer que a la inversa (32). En Brasil se encontró serología positiva en 36,6% de las madres de donantes positivos para HTLV-I, 35,9% en las parejas sexuales y 17,5% en los hijos (40).

Un estudio realizado en Cuba sobre “seguimiento sero-epidemiológico de contactos sexuales de individuos seropositivos al HTLV-I” la seropositividad de los contactos sexuales de los hombres, resultó significativamente mayor en comparación con los de las mujeres (53,3

% vs. 9,09 %,  $p < 0,05$ ). El tiempo promedio de exposición de los contactos positivos y negativos de hombres y mujeres no mostró diferencia significativa. La seropositividad general observada en el presente estudio (34,6%), evidencia la capacidad del HTLV-I para la transmisión entre parejas sexuales (40).

Como en otras ITS, la transmisibilidad horizontal del HTLV-I se ha asociado con relaciones sexuales no protegidas, elevado número de parejas sexuales, presencia de úlceras o escoriaciones genitales y con el sexo transaccional. En un estudio de 10 años, la probabilidad de transmisión hombre a mujer se ha estimado en 60,8 %, y de solo 0,4 % en sentido contrario; 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 pro virus, con mayor probabilidad de infección en los receptores de semen (40).

Transmisión por sangre debe ser sangre y hemoderivados que contengan elementos celulares. Por sangre completa se estima una transmisión en 50 – 60%, disminuyendo cuando es almacenada por más de una semana.

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.

Hay casos descritos de transmisión por compartir jeringas en personas drogadictas (32).

f) **Presentación clínica**

Se acompaña de diversas manifestaciones clínicas cutáneas y sistémicas, como polimiositis, alveolitis pulmonar, uveítis, síndrome de Sjögren, artropatías, estrongiloidiasis, crioglobulinemia y gammapatías monoclonales, neumonitis linfocítica, dermatitis infecciosa asociada al HTLV-I y otras dermatosis entre otras (36).

El 5-10% de portadores de HTLV-I desarrollará a lo largo de sus vidas enfermedades asociadas a esta infección, como la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL) y paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)(3). Algunos estudios recientes han procurado identificar marcadores pronósticos evolutivos de la infección que pueden estar asociados a un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades. Merecen mención la investigación del eventual rol pronóstico de la carga proviral HTLV-I. Se sabe que la carga proviral de HTLV-I en la sangre periférica es más elevada entre pacientes con ATL, con PET/MAH y con uveítis, si se compara con la exhibida por portadores asintomáticos de la infección (36).

**Formas clínicas de la Leucemia por virus HTLV**

1. **Leucemia /linfoma de células T del adulto (ATL):** hay cuatro formas clínicas bastante definidas. En general la neoplasia se desarrolla entre el 1-5% de los infectados y con una latencia de alrededor de 30 años desde a la infección viral. El ATL causa mortalidad y con una supervivencia media de seis a ocho meses. Además se asocia un cuadro de inmunodeficiencia celular que permite la aparición de infecciones oportunistas como *Pneumocystis jiroveci (carinii)*, meningitis por *Cryptococcus* sp y, en zonas tropicales estrongiloidosis (4).

- Leucemia subaguda de curso agresivo con presencia de células pleomórficas de estirpe T madura, con hipercalcemia, organomegalia y lesiones cutáneas.
- Linfoma de curso agresivo pero sin evidencia de cuadro leucémico.
- Crónica, caracterizada por lesiones cutáneas y linfocitosis T. Suele mantenerse estable durante meses o años.
- *Smoldering* o latente, asintomática o con algunas manifestaciones cutáneas y/o pulmonares.

En la leucemia /linfoma de células T, en su forma más agresiva, la quimioterapia habitual ha demostrado ser inefectiva. El trabajo reciente que plantea trasplante alogénico de médula parece ser por el momento la terapia (4).

**2. Paraparesia espástica:** Se caracteriza por ser una enfermedad crónica desmielinizante que afecta la médula espinal y la sustancia blanca del SNC, produciendo un síndrome paretoespástico de extremidades inferiores, además de compromiso autonómico. La HAM/TSP causa morbilidad, puesto que hasta el 50% de los que desarrollan la enfermedad se vuelven dependientes de silla de ruedas.

Se asocia en más del 50% con síndrome de *sica*. Actualmente hay en estudio paraparesias de iguales características, seronegativas, pero con presencia de secuencias de *tax* en linfocitos periféricos.

La latencia para el compromiso neurológico postransfusional es de 3 a 4 años aunque hay casos más precoces. Un 35% tiene antecedentes transfusionales o de cirugía mayor, a diferencia de paraparesias espásticas de otra etiología. (32). La coexistencia de cuadro leucémico y neurológico es infrecuente. (41)

**3. Otras asociaciones confirmadas al HTLV-I:** pueden ser divididas en asociaciones de tipo neoplásicas y reactivas. Dentro de las neoplásicas tenemos la neoplasia en sangre (leucemias) neoplasia en nódulos linfoides (linfomas) piel (eritema, pápula y nódulo), tracto gastro intestinal (erosión ulceración, y tumor) hígado (infiltración sinusal o portal) médula ósea (infiltración con o sin fibrosis).

Las asociaciones reactivas son mielopatía, síndrome de Sjogren, tiroiditis, uveítis y linfadenitis. La bronconeumopatía, artropatía y la nefropatía son cuadros reactivos con asociación no confirmadas a HTLV-I (42). Otros cuadros asociados son Estrongiloidiasis, Sarna, enfermedad de Hansen y Tuberculosis (43)

#### **g) Diagnóstico**

En Chile, la confirmación del diagnóstico de laboratorio de la infección con HTLV es realizada por el Instituto de Salud Pública, empleando simultáneamente dos métodos diferentes: confirmación serológica mediante método de ELISA, Western blot o Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y confirmación molecular mediante la detección del ácido nucleico viral en PBMC (peripheral blood mononuclear cell) de muestras provenientes de Bancos de Sangre y laboratorios clínicos.

El Ministerio de Salud a través de la sub-secretaría de Salud instruyó a los Centros y Bancos de Sangre de la Red Asistencial pesquisar el virus HTLV-I (36) entre los donantes, única forma de búsqueda de casos en forma de screening en grupos cautivos. El Instituto de Salud Pública, inició la confirmación de HTLV-I en el mes de enero del año 2009. Hasta el 31 de Julio del año 2010 se recibieron un total de 1659



muestras. De acuerdo a estudio realizado por el ISP, del total recibido, la infección con HTLV-I/II se confirmó en 893 muestras (53,8%).

#### **h) Tratamiento**

No se dispone de tratamiento efectivo contra el virus HTLV, se han utilizado antirretrovirales como la zidovudina con resultados no satisfactorios.

En la leucemia/linfoma de células T del adulto, va a depender del estadio y se seguirán las pautas de tratamiento de linfomas a células T desde terapia tópica a sistémica.

En la paraparesia espástica los resultados de variados tratamientos son ineficaces. Se ha visto algunos beneficios del uso de corticoesteroides en las etapas agudas.

#### **i) Pronóstico:**

El pronóstico tanto para LLTA y la paraparesia espástica tropical, es pobre. En el caso específico de LLTA la expectativa de vida oscila de 6-12 meses después del diagnóstico.

#### **j) Prevención**

No existe vacuna específica. Por ello, la prevención está orientada a eliminar los factores de contagiosidad, en este caso el tamizaje en los bancos de sangre, permite tratar las enfermedades neoplásicas, inflamatorias y complicaciones infecciosas que se asocian a este virus, como también identificar a los familiares cercanos contagiados. Así mismo, evitar la lactancia materna de madres infectadas, la cesárea electiva en pacientes seropositivos y uso de preservativos en las relaciones sexuales, además de la educación sobre la forma de transmisión y la detección serológica precoz, son intervenciones que han mostrado efectividad en la reducción del número de casos.

## **CAPITULO III**

### **Pregunta de Investigación**

A finales del año 2008 en que se instruyó en Chile la búsqueda entre los donantes de sangre del HTLV, en la Región de Los Lagos, se creyó que también se incorporaría en la Vigilancia de Morbilidad, por ello se inició la búsqueda de contactos entre los caso de donantes positivos a HTLV que se realizó durante los tres años de estudio solo en el Servicio de Salud Reloncaví, por ello, surge la siguiente pregunta:

**¿Cual es la prevalencia de infección por virus HTLV entre los contactos de donantes de sangre positivos a HTLV en el Servicio de Salud Reloncaví, Región de los Lagos en el periodo 2011- 2013?**

### **Supuesto:**

La prevalencia de HTLV en los contactos de donantes con HTLV + es mayor a la observada en la población de donantes, dado que los contactos son un grupo aparentemente más expuesto.

## **CAPITULO IV**

### **Objetivo General**

Estimar la prevalencia de infección por virus HTLV entre los contactos de donantes de sangre positivos en el Servicio de Salud Reloncaví, Región de Los Lagos en el periodo del 2011 – 2013.

### **Objetivos Específicos**

1. Estimar la prevalencia de HTLV en donantes de sangre y contactos examinados durante el periodo 2011-2013.
2. Describir las características de los contactos examinados según sexo, edad y relación familiar.
3. Calcular la razón de prevalencia de HTLV en contactos y donantes de sangre del Servicio de Salud Reloncaví durante el periodo 2011-2013.
4. Comparar la proporción de HTLV vs otras patologías de tamizaje en donantes de sangre.

## CAPITULO V

### Metodología

**a) Diseño del estudio.**

Estudio de descriptivo de Prevalencia.

**b) Lugar del estudio:** Región de los Lagos

Característica de la Población de la Región de los Lagos

Según información del INE la población total de la Región de Los Lagos en el año 2014 es de 877.701 habitantes divididas en cuatro provincias, Osorno, Llanquihue, Palena, Chiloé.

**Tabla Nº 2. Población de la Región de Los Lagos por provincias 2014**

| Población           | Total   | %    |
|---------------------|---------|------|
| Osorno              | 236.652 | 27   |
| Llanquihue          | 422.898 | 48,2 |
| Palena              | 18.710  | 2,1  |
| Chiloé              | 199.441 | 22,7 |
| Región de Los Lagos | 877.701 | 100  |

Fuente:INE

“La Región de los Lagos (X) se ubica entre los 40°15' y los 44°14' de latitud sur, y desde el límite con la República Argentina hasta el Océano Pacífico. Es una de las quince regiones en las que se encuentra dividido Chile. Limita al norte con la Región de Los Ríos, al sur con la Región Aysén del General Carlos Ibáñez del Campo Las características del relieve de la Décima Región presentan una gran cantidad de procesos y formas orográficas. Los diferentes agentes que

actuaron en el pasado, especialmente los hielos y la actividad volcánica, originaron la mayoría de las formas que encontramos en la actualidad. Es por esta razón que hoy la región se encuentra dividida en dos sectores diferentes: Puerto Montt al norte con formas fuertemente influidas por los aspectos lacustres y la otra mitad al sur de la región, con islas y canales”(44).

“El clima que presenta esta región es templado oceánico o lluvioso, con la ausencia de período seco. Desde el punto de vista hidrográfico, esta región se distingue por la presencia de una gran cantidad de ríos cuyas características generales son las suaves pendientes que deben enfrentar en su escurrimiento. La vegetación está dada principalmente por el bosque lluvioso.

Objeto de fuerte y constante crecimiento durante la última década del siglo XX, la población regional durante el año 2002 llegó a 716.739 habitantes, según INE la población al 2014 fue 877.701 habitantes y una densidad de 17,4 habitantes por kilómetro cuadrado. Posee una superficie de 48.583,60 kilómetros cuadrados, equivalente al 17,4 del territorio nacional”.

“La capital regional es Puerto Montt, ciudad de gran pujanza e importancia como puerta de ingreso al Chile austral y patagónico. Debido a la gran diversidad de paisajes que presenta la Región de los Lagos, es posible distinguir diversos y muy ricos tipos de elementos culturales: en el norte de la región, una gran tradición colonial y de inmigrantes, en la Isla grande de Chiloé se pueden encontrar las manifestaciones folclóricas y sociológicas más patentes del sur de Chile, mientras que los canales e islas generan una impronta de

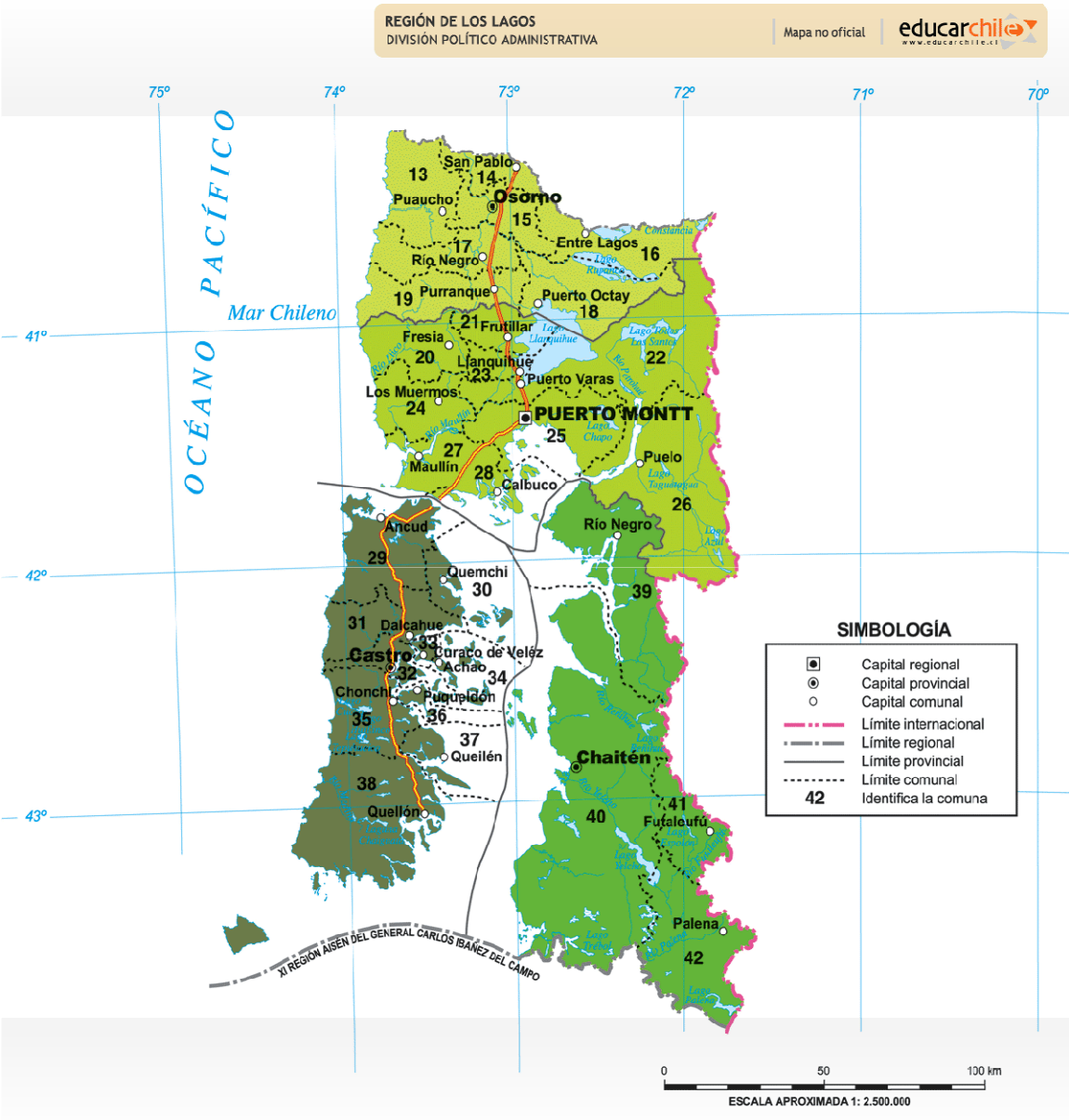
serenidad y naturaleza en sus habitantes (44).

Importantes actividades económicas se desarrollan en Los Lagos, en actividades principalmente vinculadas al sector primario de la economía: la ganadería, la acuicultura, la industria forestal. En todas ellas, la región posee un rol de importancia, destacándose principalmente la salmonicultura, la producción de astillas, el ganado bovino y la extracción de mariscos”. (44)

Los establecimientos asistenciales de atención cerrada están distribuidos en la cuatro Provincias, 2 Hospitales tipo 1 Puerto Montt y Osorno, un hospital tipo 2 Castro, 1 hospital tipo 3 Ancud y 14 Hospitales tipo 4 o comunitarios, reciben aproximadamente 12.000 donantes anuales entre 18 y 60 años de edad en las Unidades de Medicina transfusional.

Desde el punto de vista de Salud, es una Región que está sometida a alto riesgo en Salud Pública por sus características de terminal terrestre, Puerto, con un Aeropuerto internacional de gran tráfico, un paso fronterizo con Argentina (Cardenal Samoré) y población turística flotante importante.

# Mapa de la Región



**c) Universo:**

Estuvo conformada por el total de contactos declarados por las personas donantes de sangre HTLV positivos del servicio de salud de Reloncavì, Región de Los Lagos años 2011 al 2013

**d) Muestra:**

Estuvo conformada por los contactos declarados que se realizaron examen de laboratorio para HTLV durante el período 2011- 2013 en el servicio de salud de Reloncavì, Región de Los Lagos.

Es importante considerar que este período corresponde al primer periodo de búsqueda sistemática de HTLV entre los donantes de sangre, indicado por el Ministerio de Salud.

**e) Cálculo y tamaño de la muestra**

Tamaño de muestra: fueron 91 contactos examinados en el periodo de los tres años (2011-2013). Se consideró en el análisis el total de los contactos.

No fue necesario hacer un cálculo muestral debido al escaso número de contactos examinados.

**f) Criterios de inclusión y exclusión:**

**Criterios de inclusión:**

Se incluyeron todos los contactos con resultados de laboratorio para HTLV y en el caso de los contactos positivos debían ser confirmadas por el Instituto de Salud Pública (ISP).



**Criterios de exclusión:**

Se excluyeron los contactos examinados sin resultado y en los casos positivos a HTLV que no fueron confirmados por el resultado de laboratorio del ISP.

**g) Variables:**

**Variable resultado:** Prevalencia de contactos confirmados de HTLV.

**Variables de contexto:**

*Demográficas:* Sexo, edad en cuatro categorías, comuna y región.

Relación familiar: cónyuge, madre/padre, hijo y hermanos.

Laboratorio: Resultados de confirmación de HTLV por el ISP y

Año de diagnóstico.

**Tabla N° 3. Operacionalización de variables:**

| <b>Variable</b>   | <b>definición</b>  | <b>Tipo de variable</b> | <b>Medición</b>  |
|-------------------|--|-------------------------|--|
| sexo              | Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras   | Nominal                 | 1=hombre<br>2= mujer                                   |
| Edad              | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.                         | Ordinal                 | 1= < años<br>2= 18-34<br>3=35-44<br>4=45-64            |
| Relación familiar | Un grupo de personas unidas por vínculos de parentesco, ya sea consanguíneo, por matrimonio o adopción | nominal                 | 1 = cónyuge<br>2= madre/padre<br>4= hijo<br>5= hermano |

#### **h) Técnicas de recolección de la información.**

Las fuentes de obtención de datos, fueron las bases de datos secundarias de los Bancos de Sangre de la Región de los Lagos, existentes en la Seremi de Salud. La base de datos consta de datos demográficos, familiares y resultados de laboratorio local y del ISP.

La información faltante de los contactos se recogió de los archivos de Información existente en el Departamento de Estadística e Información del Ministerio de Salud (DEIS) y de las Unidades de Infectología de los Hospitales base de Servicios de Salud de Osorno, Puerto Montt y Castro

#### **i) Análisis estadístico**

Para describir las características de la población en estudio, se realizó un análisis descriptivo de los donantes de sangre y los contactos. Los análisis se muestran en tablas, gráficos y mapas con número de casos, porcentajes y estratificado por sexo, edad y región. En contactos, se calcularon los porcentajes de HTLV específicas por edad, sexo y comuna del servicio de Salud de Reloncaví. A continuación se calculó la razón de prevalencia (RP) de HTLV en los contactos y en los donantes. Finalmente se comparó la frecuencia de HTLV respecto con otras enfermedades de tamizaje como son Chagas y Hepatitis B y C reportadas por el DEIS/MINSAL para el servicio de salud de Reloncaví, Región y País. Para realizar los análisis se utilizó el paquete estadístico Stata 12.

**k) Criterios éticos:**

En este proyecto se consideraron los siguientes criterios éticos:

Respeto plenamente a la confidencialidad de los pacientes. Con el objetivo de resguardar la confidencialidad del donante la base de datos fue otorgada sin nombres y sin datos de identificación personal. Para la identificación interna de los investigadores se solicitó un número indicativo que fue creado con los cuatro últimos dígitos del RUT y un dígito verificador.

Los resultados de esta tesis, es información relevante a las personas con diagnóstico de HTLV, para que tomen en cuenta de su condición y tomen las medidas preventivas necesarias para evitar la transmisión y las complicaciones asociadas a esta enfermedad. También es de gran importancia para los tomadores de decisiones a fin de focalizar acciones de prevención y control de la HTLV.

Este proyecto es considerado de bajo riesgo, dado que se utilizó base de datos secundaria para el análisis de la información. A pesar de ello para hacer uso de las bases de datos, se solicitaron los permisos correspondientes a los responsables de las instituciones involucradas en el estudio.

El proyecto de tesis fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Reloncaví.

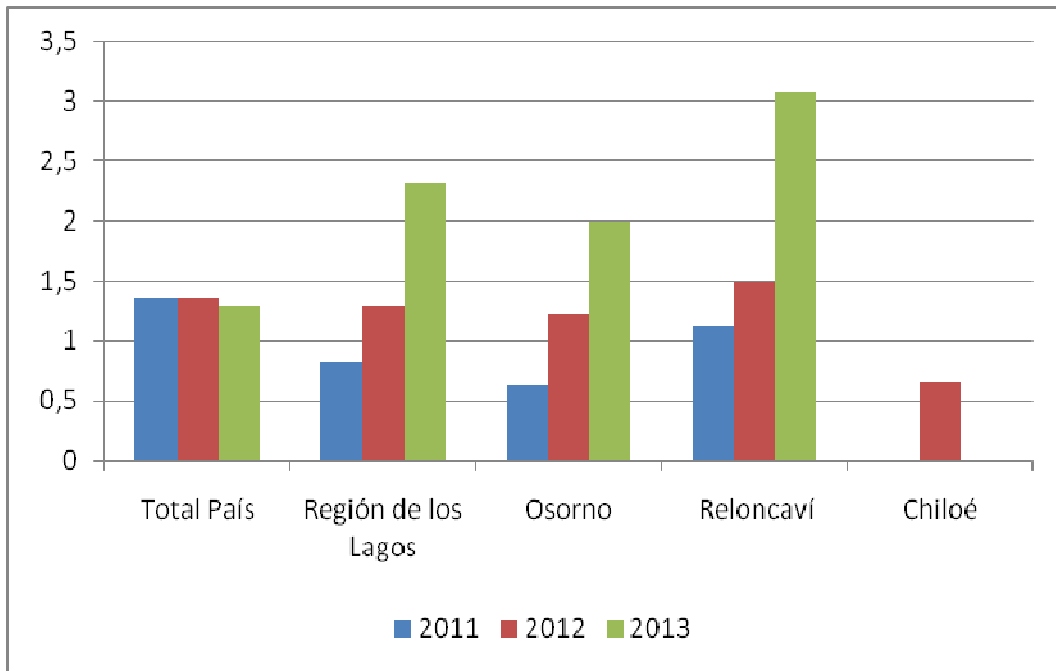
## CAPITULO VI

### Resultados:

#### Objetivo 1: Estimar la prevalencia de HTLV en donantes de sangre y Contactos examinados durante el período 2011 – 2013

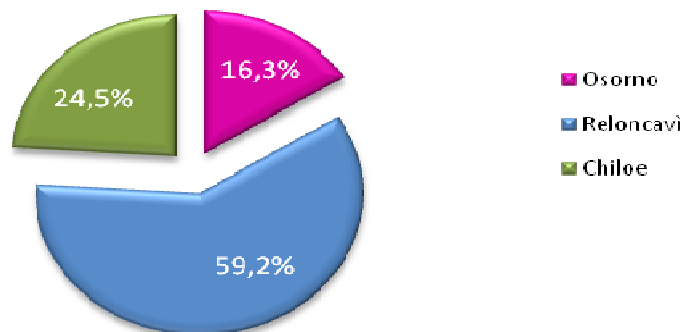
La proporción de donantes en el Servicio de Salud Reloncaví para el periodo estudiado fue 2,2% (6043), similar a la Región de los Lagos 2,0% (10.900) y del País (2,1%). En la Región de los Lagos se diagnosticaron 49 donantes positivos a HTLV confirmados en el período del 2011-2013, de ellos; 29 (59,2%) HTLV positivos pertenecieron al Servicio de Salud Reloncaví.

#### Gráfico N° 1



Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del DEIS

**Gráfico N° 2. Donantes de sangre HTLV + en la Región de Los Lagos según SS.**



Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos Unidad Infectología HPM

La tabla 4 se muestra los casos de HTLV en donantes de sangre con cifras de prevalencia similares en los tres años en el País, situación que es diferente en la Región de Los Lagos con un aumento importante en los tres años al igual que el que ha experimentado el Servicio de Salud Reloncaví.

**Tabla N°4. Prevalencia de HTLV por 1000 donantes de sangre, según S.S Reloncaví, Región y País, periodo 2011-2013**

| años            | Reloncaví   |             |             | Región de los Lagos |             |             | País        |             |             |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                 | 2011        | 2012        | 2013        | 2011                | 2012        | 2013        | 2011        | 2012        | 2013        |
| <b>Donantes</b> | <b>1,13</b> | <b>1,48</b> | <b>3,07</b> | <b>0,81</b>         | <b>1,28</b> | <b>2,32</b> | <b>1,35</b> | <b>1,35</b> | <b>1,28</b> |

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del DEIS

Los 29 donantes positivos a HTLV en el Servicio de Salud Reloncaví declararon 120 contactos, de ellos 91 (76%) fueron examinados, 28 casos resultaron positivos a nivel local (30,8%) y 16 de ellos (17,6%) fueron confirmados por el Instituto de Salud Pública (ISP).

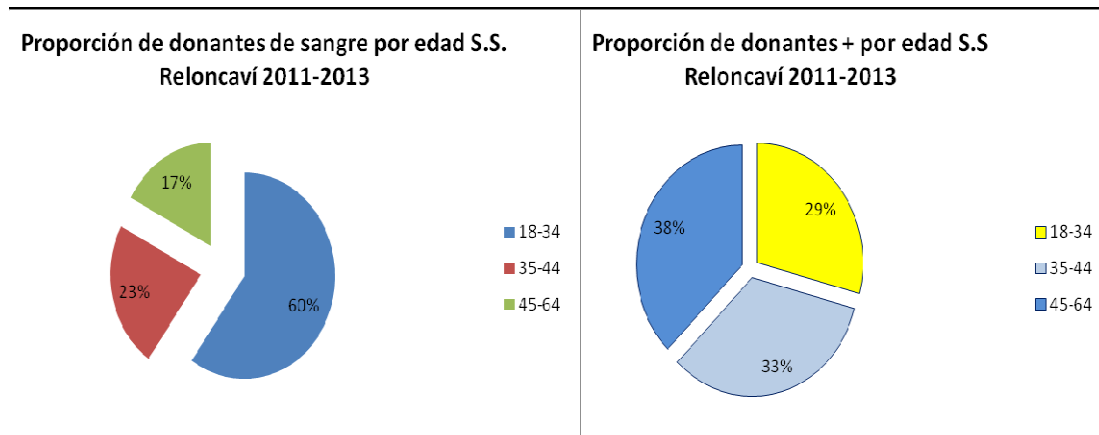
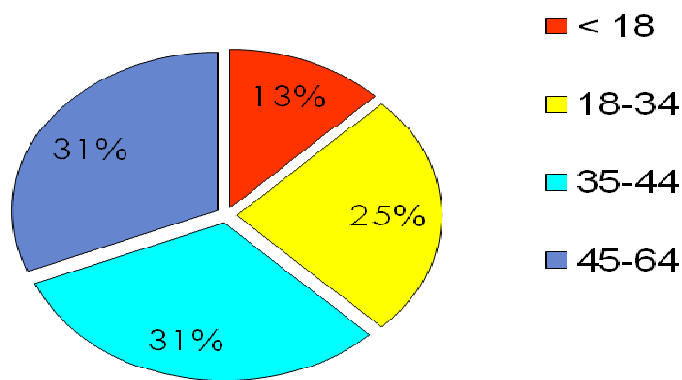
**Tabla N° 5. Contactos declarados y examinados Servicio de Salud Reloncaví 2011 a 2013**

| <b>años</b>  | <b>contactos declarados</b> | <b>contactos examinados</b> | <b>Casos positivos en laboratorio</b> | <b>Contactos + Confirmados ISP</b> |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| 2011         | 27                          | 14                          | 5                                     | 2                                  |
| 2012         | 62                          | 48                          | 14                                    | 8                                  |
| 2013         | 31                          | 29                          | 9                                     | 6                                  |
| <b>Total</b> | <b>120</b>                  | <b>91(76%)</b>              | <b>28(30,8%)</b>                      | <b>16 (17,6%)</b>                  |

**Objetivo N° 2:** Describir las características de los contactos examinados con resultados positivos según sexo, edad y relación familiar.

**Gráfico N° 3. Proporción de contactos de donantes de sangre positivo según grupo de edad, S.S. Reloncaví, 2011-2013**

**% Contacto HTV + según grupo de edad 2011-2013 S.S Reloncaví**

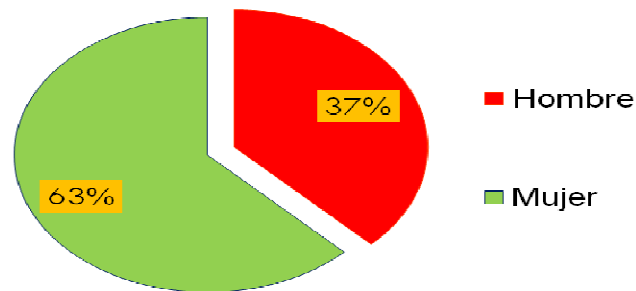


Fuente: Elaboración propia con datos obtenido Unidad Infectología HPM

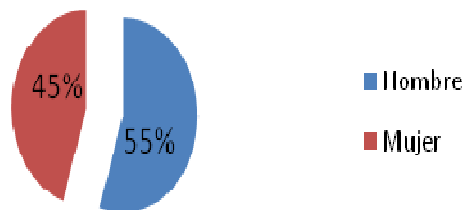
El 62% de los contactos de donantes de sangre positivos es población mayor de 35 años y un 13% es menor de 18 años. Los donantes positivos mantienen la misma proporción, por ser donantes, no tiene población de menor de 18 años. Los donantes marcan una diferencia importante, en un 60% es población menor de 35 años.

**Gráfico N° 4. Distribución porcentual según sexo de los contactos positivos, donantes positivos y donantes de sangre y S.S.Reloncaví 2011-2013.**

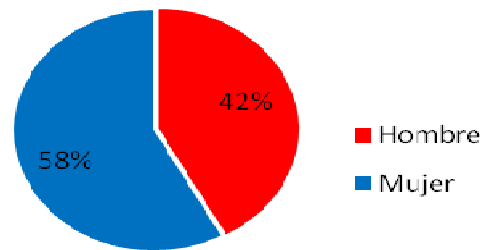
**% Contacto HTLV + según sexo  
S.S. Reloncaví 2011-2013**



**Proporción de donantes de sangre por sexo S.S Reloncaví 2011-2013**



**Proporción de donantes + por sexo S.S. Reloncaví 2011-2013**



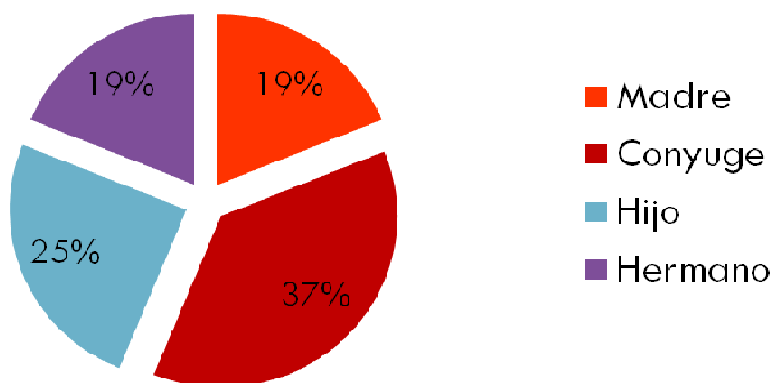
Fuente: Elaboración propia con datos obtenido Unidad Infectología HPM



Según sexo, es el sexo femenino que tiene mayor porcentaje de positividad entre la población de contactos positivos y de donantes positivos (58 % y 63%respectivamente), a diferencias de los donantes que son 55% hombres.

### **Grafico N° 5. Distribución de los contactos positivos según relación familiar. SS..Reloncaví 2011-2013**

Contactos positivos según lazo familiar, Reloncaví 2011-2013



Fuente: Elaboración propia con datos obtenido Unidad Infectología HPM

El 37% de los contactos examinados con resultados positivos son cónyuges de los donantes y de ellos el 66% son mujeres.

El 25% son hijos, el 19% madres y 19% hermanos, lo que demuestra la importancia de la transmisión vertical del virus.

**Tabla Nº 6. Relación familiar de los contactos y su distribución por edad. S.S. Reloncaví.**

|             | TOTAL      | 2011 | 2012 | 2013 |
|-------------|------------|------|------|------|
| MADRE/PADRE | 18-34 años | -    | -    | -    |
|             | 35-44 años | -    | 0/1  | -    |
|             | 45-64 años | -    | 0/1  | 3/3  |
|             | > 65 años  | -    | 0/2  | -    |
| CONYUGE     | 18-34 años | 1/4  | 0/2  | 0/1  |
|             | 35-44 años | 1/1  | 2/4  | 0/2  |
|             | 45-64 años | -    | 0/1  | 2/4  |
|             | > 65 años  | -    | 0/1  | -    |
| HIJO        | < 18 años  | 0/6  | 2/8  | 0/6  |
|             | 18-34 años | 0/3  | 1/8  | 1/10 |
|             | 35-44 años | -    | 0/12 | 0/1  |
|             | 45-64 años | -    | 0/1  | -    |
| HERMANO     | 18-34 años | -    | 1/2  | 0/2  |
|             | 35-44 años | -    | 2/4  | -    |
|             | 45-64 años | -    | 0/1  | -    |
| TOTALES     | <18 años   | 0/6  | 2/8  | 0/6  |
|             | 18-34 años | 1/7  | 2/12 | 1/13 |
|             | 35-44 años | 1/1  | 4/21 | 0/3  |
|             | 45-64 años |      | 0/4  | 5/7  |
|             | > 65 años  |      | 0/3  |      |

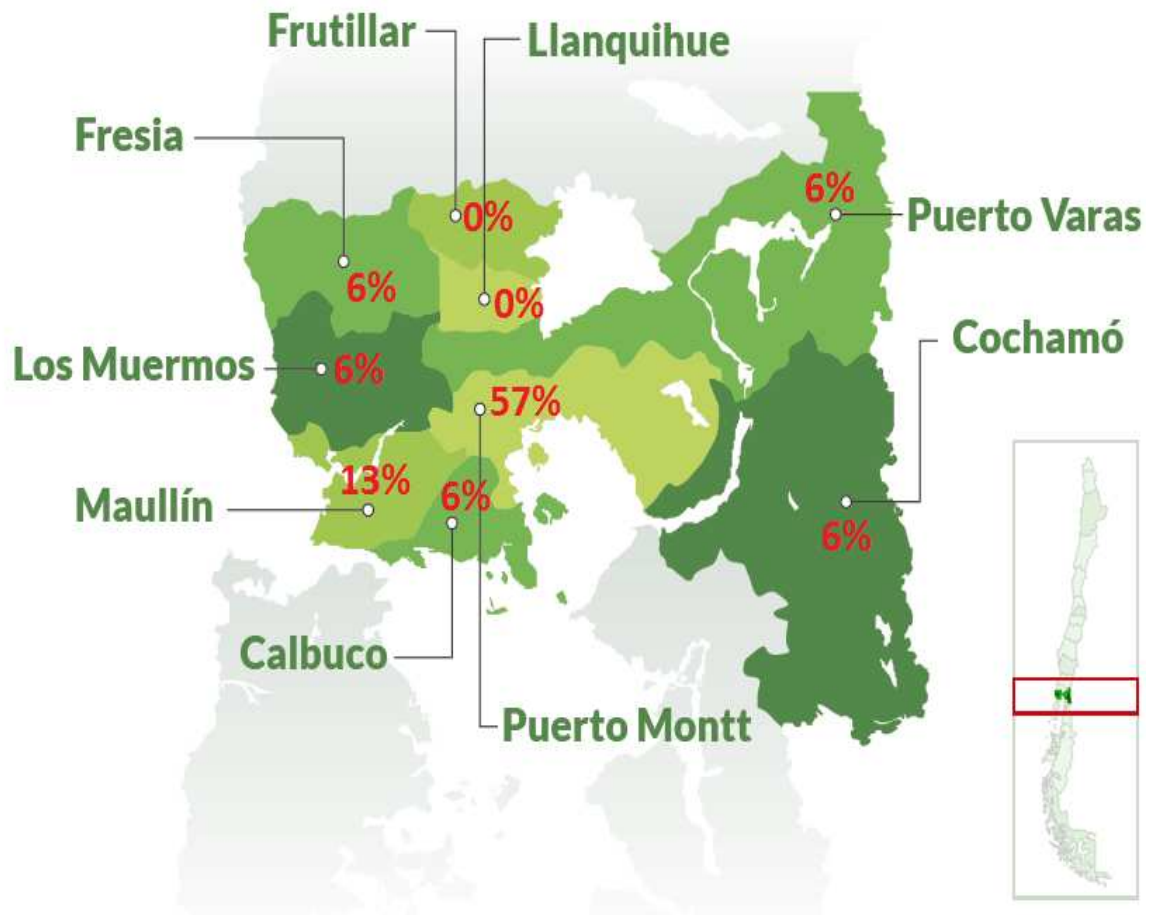
Nº contactos positivos /contactos examinados

Fuente: Elaboración propia con datos obtenido Unidad Infectología HPM

Del punto de vista de la residencia ,de los 16 contactos con resultado positivo el 57% son urbanos (Puerto Montt), los otras comunas se consideraron rurales, el virus está presente en siete de las nueve comunas de la Provincia de Llanquihue, solo Frutillar y Llanquihue no tienen presencia

del virus en su población.

**Figura 1. Distribución de los casos de HTLV según comunas.**



Se observa que la distribución del virus está presente en casi todas las comunas excepto en Frutillar y Llanquihue.

**Objetivo N° 3: Calcular la razón de prevalencia de HTLV en contactos y donantes de sangre del Servicio de Salud Reloncaví durante el periodo 2011-2013.**

Se estima la relación entre los contactos positivos y total de los contactos examinados y los donantes positivos y el total de donantes del período, el resultado observado.

La prevalencia de HTLV para el período estudiado en contactos examinados de donantes de sangre positivo fue de 17,6% y la prevalencia de positividad en donantes fue de 0,48%.

La razón de prevalencia obtenida fue de 36,7, lo cual indica que la probabilidad de tener HTLV si se es contacto de donante positivo es 36,7 veces mayor que un donante sangre.

**Tabla N° 7. Razón de Prevalencia entre contactos y donantes, Servicio de Salud Reloncaví para el periodo 2011 - 2013**

| Periodo   | Contactos/<br>donantes | %       | %    | RP   |
|-----------|------------------------|---------|------|------|
| 2011-2013 | Contactos              | 16/91   | 17,6 | 36,7 |
|           | Donantes               | 29/6043 | 0,48 |      |

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del DEIS

**Objetivo 4.- Comparar la proporción de HTLV vs otras patologías de tamizaje en donantes de sangre.**

La proporción de casos de patologías transmitidas por sangre y su comparación con la tasa de prevalencia para el País, la Región de los lagos y el Servicio de Salud Reloncaví, durante el periodo 2011–2013, muestran que el Servicio de Salud Reloncaví se mantiene con números más bajos en todas las patologías, con excepción del HTLV que muestra un aumento sostenido duplicando el promedio nacional en el año 2013.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente el aumento que experimenta el Servicio de Salud es resultado de la búsqueda intencionada de infectados entre los donantes de sangre positivos a HTLV

**Tabla Nº 8. Proporción de casos de HTLV, Hepatitis B-C y Chagas en donantes Chile y Región de Los Lagos y S.S.Reloncaví.**

| ENFERMEDADES | Chile |      |      | Región de los Lagos |      |      | S.S. Reloncaví |             |             |
|--------------|-------|------|------|---------------------|------|------|----------------|-------------|-------------|
|              | 2011  | 2012 | 2013 | 2011                | 2012 | 2013 | 2011           | 2012        | 2013        |
| HTLV         | 2,8   | 2,8  | 2,6  | 0,81                | 1,28 | 2,32 | <b>1,13</b>    | <b>1,48</b> | <b>3,07</b> |
| Hepatitis B  | 3,75  | 3,83 | 4,61 | 7,46                | 1,84 | 2,18 | <b>11,94</b>   | <b>0,73</b> | <b>0,00</b> |
| Hepatitis C  | 11,95 | 2,17 | 2,48 | 1,87                | 0,55 | 0,18 | <b>2,98</b>    | <b>0,73</b> | <b>0,00</b> |
| Chagas       | 11,45 | 9,53 | 9,11 | 0,37                | 0    | 0,73 | <b>0,37</b>    | <b>0,00</b> | <b>0,43</b> |

Fuente: Elaboración Propia con datos obtenidos del DEIS. Prevalencia \*100.000 hte y población adulta.

## CAPITULO VII

### Discusión:

En este estudio se estimó una prevalencia para el periodo de 0,028% como proxi de la prevalencia por HTLV para la población general, usando con numerador el total de casos de HTLV positivos entre los donantes y el denominador la población adulta. Esta prevalencia fue inferior al 0,1% al valor reportado por Ramírez, E y col. 2002. (16) y en Honduras en la ciudad de Tegucigalpa 0,06% (23) y muy similar a un estudio realizado en Córdoba Argentina donde muestran seroprevalencias de 0,026% (22), lo que demuestra que Chile es un país no endémico.

En la Región de los Lagos se observa un aumento sostenido de casos infectados por HTLV en la población general llegando en el año 2013 a 3,07 por 100000 habitantes lo que se traduce en una prevalencia de 0,03% ligeramente superior a la prevalencia del país (0,028%) para el mismo año. La prevalencia reportada en donantes de sangre fue 0,128% - 0,135%. Esta prevalencia es inferior a la reportada por Ramírez, E y col. 2002 de 0,3-0,7 % (16) y a la observada en donantes de sangre al norte de Argentina 0,6%. (22).

En el Sur, en la Región de los Lagos se ha observado un incremento constante de casos de HTLV en donantes de sangre en el periodo estudiado llegando a 0,23%, valor que duplica al País (0,0276%). El aumento en el número de casos que experimenta la Región de Los Lagos no se debe solo al aumento de casos entre los donantes, sino a la búsqueda intencionada de casos entre contactos de los donantes HTLV positivos.

En los donantes de sangre en Chile se busca también otras patologías como es el caso de Hepatitis B, C y Chagas. La Región de Los Lagos presenta cifras inferiores al promedio nacional en todas las patologías, pero muestra una diferencia marcada en el caso de la infección por HTLV especialmente en el año 2013, superando el promedio nacional.

Los contactos positivos a HTLV son mujeres en un 63% y de ellas, el 62% de los casos tienen edades entre 35 y más años. Situación opuesta a lo que ocurre entre los donantes, donde el 60% son hombres y en su mayoría son menores de 35 años. Este hecho concuerda con estudios realizados en Japón y EEUU que señalan que la prevalencia de HTLV es mayor en mujeres. Un estudio prospectivo de 10 años de seguimiento realizado para determinar la transmisión sexual en parejas heterosexuales, demostró que la transmisión hombre a mujer fue del 60% y la transmisión de mujer a hombre fue de 30% (45), esto puede ser explicado porque el HTLV es un virus adosado a células, por ello es 100 veces más eficiente su transmisión de hombre a mujer que a la inversa (32).

El hecho de que las mayor proporción de infectados sean mujeres jóvenes, dan indicios del incremento de la transmisión vertical (madre a hijo), vía de mayor transmisión del virus especialmente por la Lactancia materna, más aún si consideramos que en el Sur de Chile, por idiosincrasia las madres amamantan por períodos más largos de seis meses lo que aumenta el riesgo de transmisión del virus.

En el Servicio de Salud Reloncaví de la Región de los Lagos, como resultados de la búsqueda intencionada de casos de HTLV en contactos, se identificaron 120 contactos de 29 casos de donantes de sangre positivos, de

ellos 91/120 (76%) personas fueron examinadas y 28 (30,8%) personas resultaron positivas a nivel local, de las cuales 16 (17,6%) resultaron confirmadas como positivas a HTLV por el Instituto de Salud Pública (ISP), cifra muy alta para un país considerado no endémico.

En la actualidad no existen estudios en contactos de donantes, solo estudios en contactos sexuales y en lactantes. En Cuba se encontró una prevalencia de 34,6% de positividad (9/26) en un estudio de seguimiento de contactos sexuales en individuos seropositivos. Un estudio realizado en Chile en hijos lactantes de madres positivas a HTLV se encontró una prevalencia de 17,6% (38). Sin embargo, esta prevalencia en lactantes puede variar en función del tiempo de la lactancia entre 5,7-37,5% dependiendo de la duración de lactancia y de la carga viral de la madre (35).

En este estudio la relación Familiar entre los contactos de donantes de sangre positivos muestra que el 37% son cónyuges muy similar a los resultados observados en Cuba (34%), lo que confirma la importancia de ésta vía de transmisión para este microorganismo, además el 66 % de los cónyuges son mujeres, muy similar a lo observados en otros estudios, lo cual es favorecido por la anatomía femenina. También se observó que el 25% son hijos 19% son hermanos y 19% son madres, lo cual confirma claramente la importancia la transmisión vertical.

Respecto a la distribución del virus en la zona, solo en dos comunas, Frutillar y Llanquihue ubicadas al norte de la Provincia no presentaron casos, esto podría estar relacionado con la descendencia alemana que tiene la mayor parte de sus habitantes, lo cual es consecuente con el hecho de que Europa se considera área no endémica.



La razón de prevalencia de HTLV entre contactos y donantes fue 36,7, lo que indica que la prevalencia de HTLV positivo en los contactos es 36,7 veces más que la prevalencia de HTLV en los donantes. Esta información confirma el supuesto planteado al inicio del proyecto y orienta la búsqueda de casos de HTLV en donantes y en sus contactos para realizar medidas preventivas que reduzcan y/o corten la cadena de transmisión.

## **Fortalezas y limitaciones del estudio**

La fortaleza principal es que este estudio donde se realiza una búsqueda intencionada de casos entre los contactos de donantes positivos y el primero estudio que aporta una estimación en contactos.

Entre las limitaciones, se relacionan con el uso de bases de datos secundarias, los resultados y el análisis de los datos, dependen de la calidad de los datos y de su registro. Se utilizó solo registros existentes en organismos oficiales del Estado, lo que muestra cifras más bajas que en estudios poblacionales.

Los datos utilizados corresponden a información del área Pública, existen dos Unidades de Banco de Sangre privadas en la Región que realiza exámenes de donantes, con un porcentaje muy bajo (< 1%) en relación al área Pública, de todas maneras estas deben ser confirmadas por el ISP.

## **Conclusiones**

La falta de notificación obligatoria de casos de HTLV y por lo tanto la falta de medidas de prevención y control de la transmisión posiblemente estén favoreciendo el incremento de los casos HTLV positivos en el Servicio de Salud Reloncaví y la Región de los Lagos. Aunque también es consecuencia de la búsqueda intencionada en los contactos de donantes positivos.

La prevalencia del virus en Chile es baja, y en general la posibilidad de tener una patología por la infección no supera el 10% (5). Si bien, pueden ser pocos casos las patologías asociadas a este virus son de alta gravedad, dado que, es el agente etiológico de la leucemia-linfoma de células T del adulto (LLTA) y de la parestesia espástica tropical (PET) o mielopatía asociada al HTLV-1. La LLTA la expectativa de vida es 6 a 12 meses después del diagnóstico (35). No existe vacunas para su control, pero conociendo los grupos de riesgo pueden realizarse medidas de prevención enfocadas a estos grupos, especialmente en las mujeres jóvenes madres o futuras que pueden transmitir en mayor proporción el virus a sus hijos debido especialmente al amamantamiento.

La búsqueda y el conocimiento de los mecanismos de transmisión del HTLV por parte de la Población de más riesgo, que son los contactos de donantes infectados, permitirá reducir la real prevalencia de esta infección en la población Chilena. Los resultados obtenidos en este estudio muestran que hay mayor probabilidad de estar infectado por HTLV en contactos de donantes positivos que en la población general, sin dejar de mencionar que también constituyen grupos de riesgo las embarazadas y los inmunosuprimidos.

### **Sugerencias:**

- 1.- Mantener en el Servicio de Salud Reloncaví y extender el estudio de contactos, en los contactos de donantes positivos a HTLV a la Región de los Lagos e idealmente a todo el país.
  
- 2.- Hacer tamizaje en gestante considerando la alta prevalencia que muestra en estudios realizados la transmisión vertical especialmente por lactancia materna prolongada
  
- 3.- Iniciar en Chile la Vigilancia epidemiológica, incorporando esta infección al subsistema de Vigilancia de Morbilidad, con su respectivo manejo de contactos.

Considerando las seroprevalencias para HTLV I/II encontradas en los diferentes grupos que han sido analizados en nuestro país muy superior en HIV (021%) y HBV (015%), (patologías incorporadas a la Vigilancia), y el aumento en el intercambio comercial, la migración creciente de las poblaciones de países endémicos a HTLV, planteamos que los datos reportados por este estudio y otros realizados en el país. justifican la vigilancia epidemiológica de los contactos de donantes positivos, así con también mantener el tamizaje de HTLV- I/II en los bancos de sangre". (1)

## CAPITULO VIII

### Referencias

1. Sanhueza D, et al. Detección de virus linfotrópico de células T humano-I/II en pacientes con enfermedades de transmisión sexual de Santiago. *Rev Med Chile*. 2012; 140(10):1239-1244.
2. Alvarez-Falconí PP, et al. Reporte de un caso de estrongiloidiasis con coinfección por HTLV-1 y onicomycosis. *Rev Gastroenterol Peru*. 2013;33(4):348-351.
3. Lairmore MD, Haines R, Anupam R. Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. *Curr Opin Virol*. 2012,2(4):474–481.
4. Vásquez P SGVCea. Human T Lymphotropic Virus Type I: New Risk for Chilean Population. *Blood*. 1991;1;78(3):850-1.
5. Cartier L Ramirez V, et al. El gen tax del virus linfotrópico humano tipo I en la identificación etiológica de la paraparesia espástica tropical: Estudio clínico, serológico y de polimerasa en cadena en 72 pacientes. *Rev Med Chile*. 1999; 127(8).945:952
6. Romanelli LC, Caramelli P, Proietti AB. Human T Cell Lymphotropic Virus Type (HTLV-I) When to suspect infection. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 3. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010;56(3):340-7.
7. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and Characterizations of Retrovirus From Cell Lines of Human Adult  $\gamma$ -Cell Leukemia and ITS Implication in The Disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(6):2031-5.
8. Gallo RC, Blattner WA, Reitz MS Jr, Ito Y. HTLV: the virus of adult T-cell leukaemia in Japan and elsewhere. *Lancet*. 1982 Mar 20;1(8273):683.
9. Gallo RC. The Discovery of the First Human Retrovirus: HTLV-1 And HTLV-2. *Retrovirology*. 2005; 2(2):17

10. Hlela C, Shepperd S, Khumalo NP, Taylor GP. The Prevalence of Human T Cell Lymphotropic Virus Type I In The General Population Is Unknown. *Aids Rev.* 2009; 11(4):205-214.
11. Olave Moraga Pamela. Prevalencia de anticuerpos anti HTLV-I y HTLV-II en donantes del Banco de Sangre del Hospital Regional de Talca. Memoria para optar a título de Licenciado en Tecnología Médica. Talca: Universidad de Talca, Escuela de Tecnología Médica; 2006.
12. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of de human T cell lymphotropic virus type I and II: etiological role in human disease. *Transfusion.* 1991; 31(1):67-75.
13. Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, Proietti FA (Interdisciplinary HTLV-I/II research group?. Human T cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) in South America: should it be a public health concern? *J Biomed Sci.* 2002;9(6):587-95.
14. Renaud Mahieux and Antoine Gessain. HTLV-3 Y HTLV-4 Retrovirosis New Cameras HTLV Family. *Viruses.* 2011;3(7):1074-1090.
15. Gotuzzo Herencia E, et al. Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales. *Acta méd. peruana, Lima,* 20130;27(3):196-203 .
16. Proietti.FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global. Epidemiology of HTLV Infection and Associated Diseases. *Oncogene.* 2005;24(39):6058-68.
17. Viana GM, Nascimento Mdo D, de Oliveira RA, Dos Santos AC, Galvão Cde S, da Silva MA. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(1):50-3.
18. Monteiro DLM, Taquette SR, Sodré Barmpas DB, Rodrigues NCP, Teixeira SAM, et al. (2014) Prevalence of HTLV-1/2 in Pregnant Women Living in the Metropolitan Area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis* 8(9): e3146.

19. Kalavi k, et al. "Population-based Seroprevalence of HTLV-I Infection, in Golestan Province, South East of Caspian Sea, Iran" *Basic Med Sci*: 2013; 16:225-8.
20. Einsiedel L, et al. Clinical associations of Human T-Lymphotropic Virus type 1 infection in an indigenous Australian population. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Jan 16;8(1):e2643.
21. Felgebaum F, Fang C y Sandler SG. Human T-Lymphotropic Virus Type II in Panamanian Guaymi. *Transfusion*. 1994;34(2):158-61.
22. Moreno C, et al. Diagnóstico Serológico de HTLV I/2: combinación de técnicas de tamizaje para definir el estatus serológico en donantes de sangre. *Rev Argentina de Microbiología* 2013; (45) 165-168.
23. Lorenzana I, et al. Prevalencia de HTLV-I/HTLV-II en donantes de Sangre de la Cruz Roja Hondureña, determinados por PCR. *Rev. Med, Hond* 2004; 72:3-9.
24. Cedeño J, et al. Seroprevalencia de anticuerpos contra los Virus HTLV I/II en pacientes leucémicos del Hospital Universitario "Antinio Patricio de Alcalá" Cumaná. Venezuela. *Rev SABER, Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente. Venezuela*. 2011; 23(2):120-126
25. Quintana, M., Villalobos, J., Domínguez, M., Tamayo, O., & García Vallejo, F. Estudio de la seroprevalencia de la infección por los virus linfotrópicos humanos (HTLV) I y II en poblaciones del Departamento de Córdoba, Colombia. *Colombia Médica*. 2004; 35(1):22-30
26. Fujiyoshi T, et al. Characteristic distribution of HTLV type I and HTLV type II carriers among native ethnic group in South America. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999; 15(14):1235-9.
27. Hurtado Gomez L. Observaciones sobre la paleomedicina en Bolivia.

- Arch. boliv. hist. med;2004;10(1/2):17-19.
28. Caskey MF, Morgan DJ, Glesby MJ. La infección por HTLV-1 se Asocia con Numerosas Manifestaciones Clínicas Aids Research and human retrovirus. 2007;23(3):365-371
  29. Garrido P, Anicama R, Gotuzzo E, et al. HTLV-1 en población de alto riesgo sexual de Pisco . Perú Rev. Med. Herediana 1997: 8(3):104-107
  30. GARCIA, Zaida et al. Detección de anticuerpos contra los virus linfotrópicos de células T tipo I/ II (HTLV I/ II) como medida de seguridad sanguínea en donantes de sangre en Costa Rica, mayo del 2002 a diciembre del 2004. Rev. costarric. cienc. méd, San José. 2006; 27(1-2):11-29.
  31. ISP. Virus linfotrópico de células T humano Tipo I y II (HTLV-I/II) <http://www.ispch.cl/notacientifica/14238/virus-linfotropico-de-celulas-t-humano-tipo-i-y-ii-htlv-iii>
  32. Vasquez P. ( HTLV-I Human T- Cell Lymphotropic Virus), Algo que decir?. Rev Chil Infect. 2003;20(1):34-37
  33. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. Lancet Enfec Des. 2007; 7(4):266-81.
  34. Nuñez Carrion E. Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) para el diagnóstico de linfoma no hodking cutáneo asociado a HTLV-II. Presentación de caso. Rev Horizonte Médico. 2010; 10(2):48-53.
  35. Cortés-Franco F QGE. (Manifestaciones Cutáneas de la infección por el virus linfotrópico T humano). Rev Dermatología Peruana. 2009; 1.
  36. -Chile MdS. (Guía de Manejo Clínico con Pacientes con HTLV ). Guía de Manejo Clínico. Santiago- Chile: Ministerio de Salud, Secretaría de Vigilancia de Salud Programa Nacional de ITS y SIDA; 2004. Report No.: 58.



37. Gonçalves DU, Proietti FA, et al. Epidemiology, Treatment, And Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type I- Associated Disease. Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):577-89.
38. Salud Md. Circular B21- 32. 2008. Documentos que Instruye a los centros de bancos de sangre de la red asistenciales de salud a pesquisar el virus HTLV-1.
39. Lubian.A DH, Silva.E, et al. Seroprevalencia de la infección por HTLV-I en diferentes grupos de riesgos estudiados en Cuba 1991-1996. Rev Cubana Med. 1998;37(4):199-204.
40. Diaz Torres H. Seguimiento seroepidemiológico de contactos sexuales de individuos seropositivos al HTLV-1, Cuba. Consultado en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol61\\_3\\_09/mtr11309.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol61_3_09/mtr11309.htm)
41. E. CM. Leucemia/linfoma T del adulto en Chile. Rev Méd Chile. 1999; 127.
42. Koichi Ohshima. Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type I. Cancer Science, 2007;98: 772–778.
43. García-Huidobro I, et al. Manifestaciones cutáneas en donantes de sangre portadores de HTLV- 1 en comparación con donantes de sangre no portadores de HTLV-1.. Rev Med Chile. 2014; 142(7):859-866.
44. Chile S. Chile nuestro País, Décima Región. Biblioteca del Congreso. 2014.