



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Virus Linfotrópico Humano de células T, clínica y pruebas de laboratorio

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio Clínico**

Autor:

Pilco Cajilema Lisbeth Valeria

Ortiz Ávila Jhoel Stalin

Tutor:

Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos

Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotros, Lisbeth Valeria Pilco Cajilema con cédula de ciudadanía 0605095058, Jhoel Stalin Ortiz Ávila con cédula de ciudadanía 0605778729 autores del trabajo de investigación titulado: Virus Linfotrópico Humano de células T, clínica y pruebas de laboratorio, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 09 de abril del 2025



Lisbeth Valeria Pilco Cajilema

C.I: 0605095058



Jhoel Stalin Ortiz Ávila

C.I: 0605778729

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Mercedes Balladares Saltos catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Virus Linfotrópico Humano de células T, clínica y pruebas de laboratorio, bajo la autoría de Lisbeth Valeria Pilco Cajilema; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 09 del mes de abril de 2025



Mgs. Mercedes Balladares Saltos

C.I: 1801949908

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Mercedes Balladares Saltos catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Virus Linfotrópico Humano de células T, clínica y pruebas de laboratorio, bajo la autoría de Jhoel Stalin Ortiz Ávila; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 09 del mes de abril de 2025



Mgs. Mercedes Balladares Saltos

C.I: 1801949908

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de Virus Linfotrópico Humano de células T, clínica y pruebas de laboratorio por Lisbeth Valeria Pilco Cajilema con cédula de ciudadanía 0605095058, Jhoel Stalin Ortiz Ávila con cédula de ciudadanía 0605778729, bajo la tutoría de Mgs. Mercedes Balladares Saltos; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 05 de mayo del 2025

Ximena Robalino, Mgs.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Iván Peñafiel, Mgs.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Yisela Ramos Mgs.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO



UNACH-RGF-01-04-08.17
VERSIÓN 01: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que, **PILCO CAJILEMA LISBETH VALERIA** con CC: **0605095058**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T, CLÍNICA Y PRUEBAS DE LABORATORIO**", cumple con el **9 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 08 de abril de 2025

Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos
TUTOR(A)



CERTIFICACIÓN

Que, **ORTIZ ÁVILA JHOEL STALIN** con CC: **0605778729**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T, CLÍNICA Y PRUEBAS DE LABORATORIO**", cumple con el **9 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 08 de abril de 2025

Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos
TUTOR(A)

DEDICATORIA

A mi abuelito Eduardo que desde el cielo me llena de fuerza y fortaleza para no decaer y poder llegar muy lejos. A mis padres Ángel Pilco y Aida Cajilema, que han sido un apoyo incondicional durante todo este proceso y por siempre estar conmigo en adversidades y júbilos.

A mi hermano por estar conmigo, guiarme y brindarme algún consejo para no rendirme y seguir luchando durante todo este proceso.

Lisbeth Valeria Pilco Cajilema

A mi madre Venus que me brindo su apoyo incondicional y esfuerzo por darme un mejor futuro.

A mi abuelita Delia que desde el cielo me observa y me colma de bendiciones.

A mis hermanos Guillermo y Steven que fueron mis pilares en este camino nunca dejándome solo ante las adversidades.

A mi Tio Juan que fue un padre enseñándome e inculcándome valores que conservo, a mi familia por haberme dado apoyo y aliento.

Jhoel Stalin Ortiz Avila

AGRADECIMIENTO

A Dios por haberme brindado salud y vida para continuar con este proceso.

A mi familia por guiarme y ser un apoyo para llegar hasta este momento.

A la Universidad Nacional de Chimborazo que me abrió sus puertas y hacerme participe de este proceso de aprendizaje para llegar al camino del Profesionalismo.

A mi tutora Mgs, Mercedes Balladares Saltos por su comprensión, guía y dedicación durante el proceso de investigación.

Al personal docente que formo parte de experiencias y conocimientos impartidos para ayudarme en la formación hacia una vida profesional.

Lisbeth Valeria Pilco Cajilema

A Dios por haberme brindado salud y vida para continuar con este proceso.

A mi familia por guiarme y ser un apoyo para llegar hasta este momento.

A la Universidad Nacional de Chimborazo que me abrió sus puertas y hacerme participe de este proceso de aprendizaje para llegar al camino del Profesionalismo.

A mi tutora Mgs, Mercedes Balladares Saltos por su comprensión, guía y dedicación durante el proceso de titulación

Al personal docente que formo parte de mi formación académica.

Jhoel Stalin Ortiz Avila

ÍNDICE GENERAL;

ÍNDICE DE TABLAS.....	11
ÍNDICE DE FIGURAS	12
RESUMEN	13
ABSTRACT.....	14
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	16
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	22
VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO	22
Organización del virón.....	23
EPIDEMIOLOGÍA	23
PATOGENIA HTLV-I.....	24
PATOGENIA HTLV-II.....	25
VÍAS DE TRANSMISIÓN.....	25
Transmisión Materno – Fetal.....	26
Transmisión Sexual.....	26
Transmisión Parenteral	26
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	27
ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS DEL HTLV I/II.....	27
Mielopatía asociada al HTLV-I	27
Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL).	28
Alteraciones dermatológicas en el individuo con HTLV	29
Dermatitis infectiva	30
Coinfecciones en el individuo con HTLV	31
DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	32
Cribado de Anticuerpos ELISA	32
Ensayo de Quimioluminiscencia (CLIA)	33
Prueba de Transferencia Western Blot.....	34

Determinación Molecular	34
Prueba de determinación rápida para la detección de Anticuerpos	35
Principio de la prueba	36
Rendimiento de la prueba	36
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN	36
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	38
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFÍA	56
ANEXOS	63

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1 Características del virus linfotrópico humano de células T.....	42
Tabla 2 Descripción de las manifestaciones clínicas del Virus linfotrópico Humano de células T.....	46
Tabla 3 Métodos aplicados para la determinación del virus de HTLV I/II.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Anexo 1. Estructura de la partícula viral de los HTLVs	63
Anexo 2. Tamizaje para el diagnóstico de HTLV	63
Anexo 3. Procedimiento para la prueba de ELISA recombinante 4.0	64
Anexo 4. Procedimiento para la prueba de Western Blot HTLV BLOT 2.4	65
Anexo 5. Dispositivo para la prueba rápida de ASSURE para HTLV-I/II	66

RESUMEN

El Virus Linfotrópico Humano de células T (HTLV) pertenece al género Deltarretrovirus. Caracterizado por la presencia de dos genes reguladores; existen cuatro tipos que han sido descritos: HTLV-I, HTLV-II, HTLV-III, y HTLV-IV, siendo los más estudiados el I y II¹. Esta infección no posee un esquema de tratamiento específico por tanto la mejor opción es la prevención del mismo. Para ello, se establece como objetivo recopilar información del Virus Linfotrópico humano de células T, clínica y pruebas de laboratorio a través de la compilación de artículos científicos. El enfoque en la investigación fue de tipo cualitativo no experimental y transversal debido a que se realizó un compendio con datos a partir de diversas fuentes bibliográficas. La población estudiada fue 80 documentos siendo seleccionados 43 de ellos para su estudio tomado de libros, artículos científicos, casos clínicos y revistas encontradas en bases acreditadas tales como Scielo, PubMed, Scopus, Proquest y otros. Para los resultados se determinó que las características del HTLV-I están asociadas a las patologías que este agente puede presentar, como la Paraparesia espástica tropical o Leucemia de células T. Entre las manifestaciones clínicas que surgen frecuentemente son de afección cutánea principalmente en miembros superiores e inferiores y en casos graves diseminación hacia otros órganos. Finalmente, el diagnóstico de laboratorio implica métodos necesarios para la determinación de HTLV-I/II; sin embargo, se destacó la efectividad con Biología Molecular en la aplicación de PCR y Western Blot estableciendo un porcentaje alto de sensibilidad y especificidad aplicados en los casos de estudio.

Palabras claves: retrovirus, HTLV, proteínas virales, gen HBZ, métodos

ABSTRACT

The Human T-cell Lymphotropic Virus (HTLV) belongs to the Deltaretrovirus genus. It is characterized by the presence of two regulatory genes; four types have been described: HTLV-I, HTLV-II, HTLV-III, and HTLV-IV, with types I and II being the most extensively studied. This infection does not have a specific treatment regimen; therefore, prevention remains the best option. The objective of this study is to gather information about the Human T-cell Lymphotropic Virus, its clinical presentation, and laboratory tests through the compilation of scientific articles. The research approach was qualitative, non- experimental, and cross-sectional, as it involved compiling data from various bibliographic sources. The study population included 80 documents, of which forty-three were selected for analysis, including books, scientific articles, clinical cases, and journals found in accredited databases such as Scielo, PubMed, Scopus, ProQuest, and others. The results indicated that the characteristics of HTLV-I are associated with the pathologies it can cause, such as Tropical Spastic Paraparesis or T-cell Leukemia. The most frequent clinical manifestations include skin conditions, primarily affecting the upper and lower limbs, and in severe cases, dissemination to other organs. Finally, laboratory diagnosis involves essential methods for identifying HTLV-I/II; however, molecular biology techniques such as PCR and Western Blot were highlighted for their high sensitivity and specificity in the study cases.

Keywords: retrovirus, HTLV, viral proteins, HBZ gene, methods



Doris Chuquimarca Once Alexandra



Reviewed by:

Mgs. Doris Chuquimarca Once

ESL PROFESSOR

I.C. 060449038-3

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Los retrovirus actualmente se clasifican debido a su análisis basado en la estructura genómica y las homologías en las secuencias nucleotídicas en estos, hallándose así varios géneros dentro de la taxonomía Retroviridae. El Virus Linfotrópico Humano de células T (HTLV) corresponde al género llamado Deltarretrovirus, que congrega a los patógenos poseedores dos genes reguladores que son tax y rex, que generan proteínas no estructurales y no poseen oncogenes a pesar de ser este transformante; hasta el momento hay cuatro tipos que han sido descritos: HTLV-I, II, III y IV, siendo los más estudiados el tipo I y II¹.

El HTLV-I posee seis subtipos moleculares (a, b, c, d, e y f) y HTLV-II con cuatro (a, b, c, d). Fue aislado por primera vez por Poiesz y colaboradores a partir de células T infectadas en personas que presentaban una neoplasia denominada como linfoma cutáneo de células T. Este no posee un esquema terapéutico específico y la mejor opción es la prevención de este². Para ello se establece como objetivo recopilar información del virus linfotrópico humano de células T, clínica y pruebas de laboratorio a través de la recopilación de artículos científicos².

Invade principalmente los linfocitos T CD4+ y CD8+ causando trastornos como la leucemia/linfoma de células T en adultos (LTA) y mielopatía asociada a HTLV-I (MAH) comúnmente causando un cuadro clínico conocido como paraparesia espástica simétrica y de manera menos común alteraciones vesicales, entre otra variedad de síntomas. Por otro lado, es el que causa las enfermedades mencionadas anteriormente, aunque se le atribuyen otro grupo de patologías como: iritis, tiroiditis, artritis, enfermedades autoinmunes, síndrome de vejiga dolorosa, polimiositis, carcinoma, tuberculosis, estrongiloidiasis, en el caso de las dos últimas se da por que el virus causa un efecto inmunosupresor en el huésped³.

El diagnóstico por parte del laboratorio de esta infección viral en pacientes adultos se realiza en una primera etapa por medio de serología a través del método ELISA. Los casos positivos que resulten del tamizaje deben ser confirmados por el Instituto de Salud Pública competente en la zona, mediante pruebas serológicas inmunofluorescencia indirecta (IFI) e inmunoensayo en línea con proteínas recombinantes (LIA de HTLV-I y HTLV-II) y exámenes moleculares (PCR de HTLV-1 y HTLV-2 en tiempo real) confirmatorias⁴.

El HTLV es de origen africano teóricamente presumen que este fue transmitido de primates infectados a seres humanos no infectados, pasando el tiempo este se diseminó hacia el resto del mundo por la natural migración humana desde las zonas con más prevalencia hacia zonas de baja prevalencia, la transmisión de este tiene una ligera diferencia con respecto a otros retrovirus como el VIH ya que el HTLV es menos infeccioso y su transmisión depende del contacto directo entre las células, se transfiere a partir de células que tiene los fragmentos del ADN del virus y en algunos casos menos específicos con fragmentos inactivos del mismo³.

Se han explicado múltiples vías en las que se puede transferir el HTLV: vertical (madre a hijo), por transfusiones sanguíneas, por contacto sexual y por el uso compartido de agujas, esencialmente en pacientes drogodependientes que administran las sustancias por vía intravenosa³. Uno de los mecanismos menos comunes que utiliza el HTLV para su transmisión es la leche materna como vehículo transportador, pasando las partículas virales infecciosas de madre a hijo considerando el valor nutricional y de defensas que contiene este fluido biológico para el recién nacido⁴.

Entre las manifestaciones clínicas que más se pueden dar cuando se posee una infección por HTLV se encuentra la Mielopatía asociada al HTLV-I (HAM) la cual se caracteriza por una paraparesia lentamente progresiva de las extremidades inferiores, espasticidad y signo de Babinski, esta afecta directamente a la médula espinal y se asocia directamente con leucemia/linfoma latente (smoldering). La enfermedad se desarrolla en la quinta década de la vida; infecta por igual a ambos géneros, pero se manifiesta más en el caso de las mujeres⁴.

El linfoma/leucemia de células T del adulto (LLTA) pertenece a una neoplasia mediada por linfocitos T en su estadio más longevo, de manera frecuente esta se va a dar de manera súbita y violenta, hay cuatro formas clínicas de la enfermedad, de acuerdo con la categorización de Shimoyama son: indolente, crónica, linfoma y leucemia. El 5% de los pacientes pueden presentar el tipo latente o también conocido como (smoldering), diagnosticada principalmente por linfocitos polilobulados en sangre <5%⁴.

Una asociación frecuente de infección parasitaria agregada es la sarna noruega, dado que existe facilidad de infección por ácaros de la piel infiltrada por la leucemia. En pacientes

pediátricos enfermos con HTLV-I se ha caracterizado la relación con dermatitis infecciosa. También se ha encontrado en pacientes con tuberculosis e infección por HTLV-1 un curso clínico más grave en comparación con los pacientes con tuberculosis sin la infección viral. De igual modo, los pacientes que portan el HTLV-I infectados con *Strongyloides* tienen un alto riesgo para que desarrollen la enfermedad diseminada causada por parásito⁴.

Actualmente, no existe un tratamiento en específico para dicho patógeno. El manejo es fundamental sintomático y de las complicaciones asociadas mencionadas anteriormente, si bien no hay medicamentos específicos se ha demostrado que consumiendo prednisona oral de 5 mg diariamente desde la detección de la enfermedad esta se verá reducida su progresión de manera notoria. La evaluación que complementa esto es manejar la espasticidad, trastornos de la función de esfínteres y la indicación de órtesis⁴.

Se estima que a nivel mundial hay de 5 a 10 millones infectados siendo el sexo femenino el más afectado, pero se ha considerado que muchos pacientes son asintomáticos al virus, las zonas endémicas de este son regiones como África siendo Gabón el principal foco endémico del continente. Se considera que las zonas de mayor prevalencia del HTLV son en Japón estimando un total de 1,08 millones de portadores del HTLV. En Europa se han reportado casos en Francia, Reino Unido, Rumania y España en donde se han descrito más de 253 casos de HTLV-I a finales del año 2013⁵.

En América del sur los países considerados como endémicos son Brasil, Colombia y Perú, durante el año 1981 Zaninovic describió el caso con Mielopatía asociada al HTLV-I en la región de Tumaco (Nariño), se calculó que dentro de la región existía una prevalencia del 0,098%, posteriormente en el Cauca se encontraron nuevos casos en la región andina conocida como Belalcázar, por lo que la prevalencia ya no estaba asociada a regiones costeras como se teorizaba³.

Antes de la divulgación del informe sobre como esta repartido el HTLV en el mundo, solo había un análisis que fue hecho en 1994 que trataba de la prevalencia de HTLV-I en individuos asintomáticos en Ecuador. Dicho estudio se hizo con una muestra de 142 individuos que concernían a etnias afroecuatoriana y chachi. Para ello se usó un método conocido como ELISA para la tipificación de pacientes positivos para HTLV-I, que

posteriormente fueron corroborados por Western Blot. La prevalencia del patógeno que se dio a conocer fue del 2.8%, lo cual fue tomado como un factor indicativo de que el HTLV es endémico de al menos las poblaciones afroecuatorianas e indígenas del país⁶.

Recientemente en el 2019 se realizó otro estudio relacionado con la prevalencia del HTLV-I donde el resultado fue del 3,5% en el pueblo afroecuatoriano del cantón Borbón en la región de Esmeraldas, donde todos los individuos que resultaron seropositivos por método ELISA fueron confirmados por IFI y PCR confirmando con esto la alta prevalencia del patógeno en población afrodescendiente ya reportado en el estudio de 1994, apoyando a la hipótesis que de que el HTVL es endémico en el Ecuador⁶.

Cuando el HTLV se haya integrado al genoma celular permanecerá por medio de dos mecanismos: el primero mediante el proceso de clonación celular, originadas por las proteínas Tax y HBZ, mismas que alteran la funcionalidad normal en las células infectadas y el segundo por medio de una sinapsis viral en que se lleva a cabo un proceso célula – célula con polarización del centro organizador de los microtúbulos y la liberación de viriones contenidos en la célula infectada hacia las células no infectadas⁷.

De esta manera, el patógeno puede transmitirse por tres mecanismos de infección viral: transmisión vertical (madre a hijo), transmisión sexual y transmisión parenteral⁴. Los dos primeros mecanismos son reportados normalmente en las investigaciones, ya que puede permanecer por un largo tiempo sin ser detectado. Finalmente, la vía parenteral es casi poco frecuente, especialmente en el caso de transfusiones sanguíneas, ya que las bolsas de los donantes deben ser cuidadosamente detectadas en caso de poseer el virus⁷. Aunque, en los últimos años se han reportado casos de contagios por HTLV en pacientes en el que ha sido trasplantado algún órgano, especialmente médula ósea y renal⁸.

Como resultado del contagio por el patógeno se puede evidenciar manifestaciones clínicas como la mielopatía subaguda – paraparesia espástica tropical, que afecta a la rigidez y causa alteraciones sensitivas. Otra de las alteraciones es la Micosis fúngica – síndrome de Sezary en la que los linfocitos T neoplásicos cerebróides producen infiltración epidérmica. Finalmente, la en la fase tumoral del virus, se presencia la aparición de células linfoides T cerebróides atípicas en sangre periférica, llegando así a una fase leucémica⁸.

La constitución nacional de Ecuador, en el artículo 32 menciona que “La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir⁹.”

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional⁹.”

La presente investigación se enfoca en el estudio del Virus Linfotrópico Humano de células T su clínica y pruebas de laboratorio puesto que, según datos obtenidos por Mosquera y colaboradores en un estudio realizado en 2019 el Ecuador posee una prevalencia de HTLV-I del 3,5% en la población afrodescendiente del cantón Borbón en la provincia de Esmeraldas.

Es por lo que, el siguiente trabajo es de gran Importancia en el Ecuador ya que, las personas que contraigan este virus son vulnerables a desarrollar enfermedades graves que ponen en riesgo su vida al no contar con información necesaria para sobrellevar dichas patologías. De igual manera se buscó contribuir con información que permita un buen manejo clínico en todas las casas de salud.

Los principales beneficiarios de este proyecto serán pacientes que padezcan enfermedades derivadas del Virus Linfotrópico Humano de células T, ya que se proporcionó información fundamental, destacando aspectos clínico y formas de contagio que la persona debe tener en cuenta. Además, se ayudó al personal de salud interesados en el diagnóstico clínico del mismo.

Para acceder a la información relacionada con el estudio, se procedió al empleo de técnicas de investigación, utilizando fuentes de datos fidedignas, así como la revisión de artículos científicos, revistas, libros, manuales de manejo y prevención.

Los datos obtenidos en este proyecto brindaron información actualizada del problema que acontece, además de un aviso a las autoridades para ejecutar medidas de prevención. Los resultados fueron expuestos ante el público Universitario y autoridades de la zona, para brindar apoyo por medio de una mejor atención en el sector de salud pública, junto con profesionales capacitados que dispongan de tratamientos adecuados.

Teniendo como objetivo general, recopilar información del virus linfotrópico humano de células T, manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio a través de la compilación de artículos científicos, detallando los siguientes tres puntos:

- Destacar las características del virus Linfotrópico Humano de células T por medio de investigaciones científicas para la comprensión de patologías asociadas con el virus.
- Especificar las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con infección por Virus Linfotrópico Humano de células T, mediante el estudio de casos clínicos obtenidos de bases científicas para el abordaje de las complicaciones en la salud.
- Distinguir las pruebas de laboratorio utilizadas en la detección del virus linfotrópico humano de células T, a través de revisión de publicaciones científicas actualizadas para la confirmación diagnóstica de la infección por este patógeno

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO

Los retrovirus hoy en día se clasifican debido a su análisis de la estructura genómica y las homologías de las secuencias de ADN; encontrándose así varios géneros de la familia *Retroviridae*. El HTLV pertenece al género *Deltarretrovirus*, que agrupa a los virus que se diferencian por la presencia de 2 genes reguladores que son tax y rex, que recopilan proteínas no estructurales y no poseen genes cancerígenos a pesar de ser este un virus transformante; existen cuatro tipos hasta ahora que han sido descritos: HTLV-I, HTLV-II, HTLV-III, y HTLV-IV, siendo los más estudiados el tipo I y II¹.

Las partículas del HTLV poseen un diámetro de 110 a 140 nm y están formados por una nucleocápside de 20 caras (icosaédrica). La capa que lo recubre es obtenida durante la brotación conteniendo las dos proteínas virales principales: la gp46 y la gp21 de transmembrana. La gp46 (semejante a gp120 del HIV) se impregna al receptor de la célula y es capaz de producir la producción de anticuerpos neutralizantes en el paciente contagiado. Es posible que la proteína gp21 participe en el proceso de fusión ya que es similar a gp41 del VIH conservando el completo gp21-gp46¹.

El genoma viral del HTLV I/II se compone de dos moléculas similares de RNA monocatenario de modo que los RNAm celulares. Por lo general los retrovirus presentan 3 genes de estructura codificadores por lo que, el HTLV no es la excepción. Este cuenta con proteínas que codifican; siendo las principales de envoltura (env), cápside (gag) y polimerasa (pol). Los genes estructurales no sufren cambios en su orden por lo que siempre será: 5'gag-pol-env'3. En el ADN proviral se van a observar dos secuencias flanqueantes idénticas orientadas hacia 5' y 3' denominados RTL (Repetición terminal larga)¹.

El gen v codifica el precursor proteico gp16 que al sufrir un corte y ser glicosilado origina las proteínas gp24 la cual es de superficie y gp21 que es una proteína transmembrana. El gen gag por otro lado transcribe a la poliproteína (p53) que, posteriormente es cortada por la proteasa viral, que da como resultado a las proteínas p19 (matriz), p24 (cápside) y p15 (nucleoproteína). La p24 posee un porcentaje de identidad elevado en la cadena de

aminoácidos entre el HTLV-I y II, y es causante de la reactividad serológica cruzada entre ambos¹.

Organización del virión

Las partículas de los HTLVs poseen un diámetro de 110 a 140 nm y está formado por una nucleocápside icosaédrica. La envoltura es adquirida durante el proceso de brotación conteniendo un multímero de dos proteínas virales: gp46 externa y la gp21 de transmembrana. La cápside está conformada por la proteína p24, hidrofóbica y componente del núcleo interno del virión. A su vez, la cápside encierra al genoma viral de ARN y a varias enzimas tales como la transcriptasa inversa y la proteasa. La transcriptasa inversa actúa como ADN polimerasa-ARN dependiente de la ribonucleasa H y como integrasa (Anexo 1)¹⁰.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que entre 5 y 10 millones de personas en todo el mundo están infectados con HTLV-I. Sin embargo, muchas regiones del mundo aún no han sido estudiadas sobre la prevalencia lo que sugiere que esta cifra no es exacta. Gran parte de los estudios están basados en la prevalencia solo sobre poblaciones específicas como donantes de sangre, mujeres embarazadas y pacientes hospitalizados¹¹.

Poco después del descubrimiento del HTLV-I y su vinculación con el ATLL, investigadores de Japón y Estados Unidos iniciaron estudios sobre su distribución y origen. A inicios de la década de 1980, se confirmó que Japón era una zona altamente endémica para el HTLV-1. Sin embargo, se observó una distribución desigual de portadores en el país, con mayor prevalencia en el suroeste. La causa de esta distribución particular aún es motivo de debate. Investigaciones posteriores en América y África también revelaron que el Caribe y varios países africanos son áreas endémicas del HTLV-I¹².

En la actualidad, se consideran regiones endémicas del HTLV-1 el suroeste de Japón, África subsahariana, América del Sur, el Caribe, Australo-Melanesia y algunas áreas del Medio Oriente. Sin embargo, Gessain y Cassar señalan que la distribución global y la estimación local de la prevalencia del HTLV-1 aún no son bien conocidas debido a varios factores. Por un lado, algunas regiones no han sido estudiadas en relación con la infección por HTLV-1;

por otro, los ensayos serológicos utilizados en las décadas de 1980 y 1990 presentaron problemas de especificidad, lo que resultó en una sobreestimación de la prevalencia¹².

HTLV I y II tienen una gran similitud, dividiéndose aproximadamente el 70% de sus secuencias de nucleótidos. Un punto clave señalado por los autores es la distribución heterogénea del HTLV-I. El patógeno suele encontrarse en pequeños focos o conglomerados con alta prevalencia, cercanos a áreas de baja prevalencia, como en Japón. La causa de esta peculiar distribución sigue sin comprenderse completamente. Gessain y Cassar sugieren que podría estar relacionada con un efecto fundador en ciertos grupos, por lo cual este presenta una transmisión muy elevada¹².

PATOGENIA HTLV-I

La secuencia genómica del HTLV – I es estable e inicia cuando el virus ha ingresado al genoma celular, la expresión de p40tax produce la desregulación del ciclo celular lo que provoca la expansión monoclonal y da origen a la infección crónica con una expresión viral mínima. Lo que produce la expansión son los promotores celulares como IL1, IL2-R y TNF. Cuando aumenta la expresión de IL2 el receptor ayuda a la retroalimentación positiva causando la división celular descontrolada. También, p40tax inhibe la apoptosis y cambia la expresión de los genes que afectan en la proliferación celular¹.

Durante la infección de las células T CD4+ en la fase inicial o asintomática, el HTLV-I activa las células T CD8+, lo que genera dos efectos: la reducción del número de células infectadas y un aumento de citocinas proinflamatorias⁵. Además, posee la capacidad de unirse a células diana empezando por la subunidad de superficie (SU) que se encuentra en la glucoproteína de envoltura del virus, tras ello actúa junto con tres receptores, que son: el transportador de glucosa (GLUT1), el proteoglicano de sulfato de heparina (HSPG), VEGF-165 y la neuropilina-1 (NRP-1)¹².

Algunos fragmentos virales entran a través de la célula huésped, donde el ARN genómico viral se transcribe en ADN de doble cadena, que se integra de manera aleatoria en el genoma del huésped. Este proceso permite que el patógeno tome control de la célula, para así replicar

copias de su genoma a través de la expansión clonal de los linfocitos T e inducir la manifestación de genes reguladores como tax, rex y HBZ³.

El gen tax es crucial para comprender la patogénesis, ya que activa el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), estimula la transcripción de genes asociados con la proliferación y crecimiento viral, y bloquea la apoptosis al suprimir las proteínas p16 y p53, además de inducir la degradación de Rb, favoreciendo el desarrollo de LTA. Aunque las células que expresan tax son objetivo del sistema inmune, el virus puede detener la producción de tax después de la fase inicial de infección, permitiendo evadir la respuesta inmune³.

La proteína Basic Leucine Zipper factor (HBZ) provoca un aumento de la producción celular de E2F-1, agilizando el avance hacia el punto de control G1/S de dicho proceso, lo que contribuye a la transformación maligna en LTA. Además, HBZ inhibe la expresión de tax, permitiendo a las células infectadas escapar de la apoptosis mediada por las células T CD8+. En los individuos infectados, el HTLV-1 estimula la obtención de citocinas neurotóxicas (TNF- α , IFN- γ , IL-2) y quimiocinas (CXCL9, CXCL10) ya que, alcanzan a dañar de forma lenta y silenciosa los segmentos medulares afectados³.

PATOGENIA HTLV-II

Por otro lado, p37tax del HTLV-II tiene una localización en el citoplasma de la célula, a diferencia del HTLV-I que se ubica nuclear y extracelular, lo que permite evidenciar la falta de relación que cuenta con algún tipo de patología referente al HTLV-I y se declara que no existe alguna variante específica que se relacione a un tipo de patología dispuesta en la infección por HTLV-I¹.

VÍAS DE TRANSMISIÓN

La transmisión de HTLV ocurre por el contacto célula a célula, ya que las barreras celulares no impiden la propagación del virus a diferencia de otros retrovirus que lo hacen infectando células en forma libre. El HTLV-I necesita de células vivas infectadas para su replicación por lo que se puede transmitir de diferentes maneras, ya sea por medio de leche materna, vía sexual y vía parenteral. Todas esas vías por las que se transmiten poseen una característica

similar ya que se necesita la transferencia de células infectadas vivas para lograr un propósito que es invadir y proliferar las células virales en el huésped¹².

Transmisión Materno – Fetal

La leche materna es uno de los fluidos de gran importancia en el desarrollo y crecimiento del neonato, puesto que, aporta grandes propiedades y ayuda en la defensa inmune. No obstante, gracias al aporte de varias investigaciones se ha determinado que la leche materna actúa como vía de transporte para diferentes microorganismos como los virus⁷.

La infección por HTLV-I en leche materna podría adentrarse a través de las amígdalas palatinas y el intestino, siendo canales importantes que constituyen en su interior células dianas como los linfocitos, aunque no se conoce por completo el sitio de entrada¹². La transmisión de virus a través de la leche materna empieza por la infección de las células epiteliales de la mama, de igual manera puede afectar a los leucocitos y células T primarias provocando cambios morfológicos y desarrollar la infección por HTLV-I¹³.

Transmisión Sexual

Según varios estudios se establece que la transmisión de mujer a hombre es la que se presenta con mayor frecuencia para la aparición de HTLV-I, este ingresa a través de una barrera mucosa infectada o por un proceso llamado transcitosis en las células epiteliales. La aparición del virus en el hombre trae consigo la aparición de llagas o úlceras en la sección del aparato reproductor y se tiene en cuenta que el semen también posee células T CD4+, macrófagos y células dendríticas que permiten una mayor facilidad para la transmisión del virus. Para las mujeres en cambio tiene como consecuencia secreciones inflamatorias e incluso carcinoma de cérvix¹².

Transmisión Parenteral

Esto ocurre a partir de un proceso por transfusión sanguínea completa o derivados sanguíneos; también puede afectar en el caso de usar agujas compartidas para drogas intravenosas de personas que estén infectados con este virus. Para que se produzca la transmisión no necesariamente debe haber un contacto a través de una barrera mucosa, si no

que se lleva a cabo de forma directa por medio de un virión libre a través de la transmisión célula a célula que es la manera más eficaz de que el virus entre al torrente sanguíneo¹².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los retrovirus se integran con el ácido nucleico en la célula infectada y establecen la persistencia viral, lo que lleva al mantenimiento del patógeno y a los diferentes resultados de la infección. El HTLV-I se relaciona con una serie de enfermedades que va desde un linfoma agresivo, hasta una patología neurodegenerativa que afecta directamente a varios sistemas y órganos donde se incluye: pulmón, sistema nervioso central y medula ósea. El amplio espectro de enfermedades revela la complejidad clínica de la infección, por lo que requiere una atención multidisciplinaria en el cuidado de los infectados².

No obstante, el desenlace clínico de las infecciones por el HTLV-I es considerado bajo (5%), el número de casos clínicos asociados a la infección por el HTLV-I puede alcanzar un nivel mayor, y aún precisa ser mejor definido. Manifestaciones clínicas intermedias pueden ser frecuentes, antes que ocurra la HAM. La carga proviral en la infección por el HTLV-I es importante en la progresión para la enfermedad, y es usualmente baja en los individuos asintomáticos cuando comparados a los que presentan enfermedades relacionadas al HTLV-I².

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS DEL HTLV I/II

Mielopatía asociada al HTLV-I

La HAM afecta aproximadamente al 4% de los portadores de HTLV, aunque las manifestaciones clínicas pueden aparecer en más del 10% de ellos. La HAM generalmente se presenta en la cuarta y quinta décadas de vida, siendo rara antes de los 20 o después de los 70 años. Su inicio suele ser lento y su progresión gradual, sobre todo en mujeres, quienes tienen una incidencia de HAM dos o tres veces mayor que los hombres. La debilidad muscular y la espasticidad en las extremidades inferiores causan dificultades en la marcha, lo que con el tiempo puede requerir el uso de bastones, andadores o incluso silla de ruedas².

El tiempo de evolución varía entre meses y décadas. Los primeros síntomas pueden incluir disfunciones vesicales, intestinales y sexuales, siendo común la incontinencia de urgencia,

el estreñimiento y, en hombres, la disfunción eréctil. También puede haber asociaciones neurológicas con manifestaciones multisistémicas como dermatitis, uveítis, neumonía y alteraciones cognitivas. El diagnóstico temprano de HAM es crucial, ya que su tratamiento precoz puede mejorar la respuesta terapéutica y el pronóstico, especialmente si se inicia dentro de los cinco años posteriores a la aparición de los primeros síntomas².

La progresión de la enfermedad está correlacionada con los niveles de carga proviral, en particular en relación con la debilidad muscular. Aunque la carga en sangre periférica está relacionada con la HAM, no es el único indicador diagnóstico o pronóstico. En el Líquido Cefalorraquídeo (LCR), la carga también es relevante para determinar la progresión de la HAM, debido a la inflamación local acelerada por las células infectadas por HTLV-I en el SNC. Sin embargo, se deben considerar otros marcadores pronósticos para identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad².

Como parte del proceso diagnóstico y exclusión de otras causas de HAM es importante realizar una resonancia magnética cerebral y médula espinal para evaluar cambios anatómicos característicos, siendo el principal hallazgo en pacientes con HAM la atrofia de la médula espinal principalmente con compromisos de la médula dorsal y lumbar. En caso de que se observe algún tipo de lesión cerebral por lo general se suelen ver lesiones hipertensas subcorticales con patrón convergente que respetan el cuero caloso y la sustancia blanca periventricular¹⁴

Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL).

La leucemia de células T del adulto (ATLL) es una leucemia linfocitaria T CD4+ que es endémica en el sur de Japón, donde fue descrita por primera vez en 1977. Su periodo de incubación es largo, con un mínimo de 20 años, y la edad promedio de aparición es en la quinta década de vida. La prevalencia de la ATLL es análoga en hombres y mujeres, desarrollándose con mayor frecuencia en personas infectadas a través de la transmisión madre-hijo, lo que contribuye a una mayor incidencia intrafamiliar de la enfermedad¹.

En pacientes con ATLL, los títulos de anticuerpos son moderados, pero la carga proviral es extremadamente alta. Clínicamente, la ATLL presenta características similares a otras

leucemias agudas, con infiltración de células malignas en médula ósea, ganglios linfáticos y piel. Esto provoca un cuadro clínico caracterizado por la afectación de vísceras, huesos y pulmones, además de infecciones oportunistas, alteraciones hepáticas, lesiones osteolíticas y diversas manifestaciones dermatológicas. Un hallazgo clave es la presencia de linfocitos con núcleos en forma de trébol (Flower Cells) en la sangre periférica, junto con hipercalcemia¹.

La ATLL puede manifestarse en formas crónicas de lenta progresión o en formas agudas leucémicas que son fatales en menos del año. Algunos estudios han propuesto clasificar la enfermedad en cuatro variantes: aguda, tipo linfoma, subcrónica y crónica, esta última es análoga a la leucemia linfocítica crónica de células T. La determinación de ATLL consiste en la caracterización de signos clínicos y a su vez determinar anticuerpos anti-HTLV-I en el suero, confirmando, de ser necesario, la integración monoclonal del HTLV-I en el genoma de las células tumorales¹.

Alteraciones dermatológicas en el individuo con HTLV

Además de las manifestaciones clásicas relacionadas con la infección por HTLV-I, como la dermatitis infecciosa y las lesiones cutáneas de la ATLL, se han reportado otras afecciones dermatológicas vinculadas a la infección. En dicho grupo se presenta variantes severas de sarna (coinfectados con VIH-1), ictiosis, dermatitis seborreica y dermatofitosis. Inicialmente, la dermatitis infecciosa fue descrita en niños jamaicanos infectados por HTLV-I, especialmente en aquellos con transmisión vertical, aunque también puede presentarse en adolescentes y adultos².

La dermatitis infecciosa se caracteriza por la aparición de lesiones eritematosas que afectan principalmente el cuero cabelludo, áreas retroauriculares, cuello, rostro, axilas e ingle. Frecuentemente, se asocia a infecciones bacterianas por organismos Gram positivos, como *Streptococcus beta hemolítico* y *Staphylococcus aureus*. En un estudio de casos, casi la mitad de los pacientes seguidos a largo plazo también fueron diagnosticados con HAM. El diagnóstico diferencial debe incluir otras causas que desarrollen eccema crónico, como la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica².

El diagnóstico de la dermatitis infecciosa se basa en la presencia de lesiones típicas, rinorrea crónica, dermatitis recurrente crónica y serología positiva para HTLV-1. El tratamiento incluye la administración de antibióticos y el uso tópico de corticosteroides, que en algunos casos pueden combinarse con antifúngicos. En cuanto a las alteraciones cutáneas en ATLL, estas varían ampliamente e incluyen eritrodermia, pápulas, nódulos, lesiones infiltrantes o placas eritematosas, dependiendo del estadio en el que se encuentre la enfermedad².

Dermatitis infecciosa

La dermatitis infecciosa fue descrita por primera vez en 1966 en niños jamaicanos y en 1990 se asoció al HTLV-I. Desde entonces, se han reportado casos en diversas regiones del mundo. Esta forma de dermatitis aparece principalmente en la infancia temprana, aunque también puede manifestarse en adultos con características clínicas muy similares a las observadas en niños. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas típicas junto con una serología positiva para HTLV-I¹⁵.

Para su diagnóstico, se han propuesto criterios mayores y menores. Entre los criterios principales se incluye la presencia de un eccema costroso que afecta predominantemente el cuero cabelludo, las axilas, la región retroauricular, los párpados, la zona perioral y perinasal, así como el cuello. Este cuadro se acompaña con secreción nasal acuosa sin signos de rinitis. En algunos casos, también puede verse afectada la región inguinal y crural, así como el abdomen, la espalda, la región inframamaria y las áreas de flexión antecubital, lo que puede simular una dermatitis atópica o seborreica¹⁵.

A diferencia de otras dermatitis, las lesiones en la dermatitis infecciosa son más acentuadas, exudativas y menos pruriginosas. Las infecciones recurrentes, como la otitis media, son frecuentes, y puede haber retraso en el desarrollo del lenguaje y en el crecimiento. También se observan pápulas diseminadas o eritrodermia exfoliativa que aparece en la lactancia, junto con adenopatías en la cadena lateral del cuello, anemia, aumento en la velocidad de eritrosedimentación, e hiperinmunoglobulinemia IgE e IgD, además elevación de los linfocitos CD4+ y CD8+¹⁵.

Estos pacientes suelen mejorar rápidamente con el uso de antibióticos. No obstante, en los casos crónicos, se ha reconsiderado la necesidad de utilizar distintos antibióticos durante los periodos de recurrencia, ya que algunos pacientes desarrollan infecciones por *Staphylococcus* spp. resistentes a la meticilina. Este tipo de resistencia complica el tratamiento, por lo que se recomienda un seguimiento continuo a la respuesta ante los antibióticos¹⁵.

Coinfecciones en el individuo con HTLV

Las personas infectadas por HTLV pueden experimentar coinfecciones con mayor frecuencia que la población general, ya sea debido a las vías de transmisión compartidas o a las alteraciones inmunológicas causadas por la propia infección. Además, el HTLV puede modificar el curso natural de algunas infecciones cuando se presenta una coinfección².

En el caso de la coinfección con VIH, los estudios sugieren un efecto neutral o incluso protector en los pacientes con HTLV-II. Sin embargo, cuando es contagiado con HTLV-I, los datos muestran un aumento en la mortalidad tanto en adultos como en niños. Una posible explicación es el retraso en el inicio de la terapia antirretroviral, ya que el HTLV-1 puede aumentar el conteo de células T-CD4+ sin ofrecer beneficios clínicos. Las personas con múltiples infecciones que reciben antirretrovirales y logran suprimir la viremia del VIH tienen una supervivencia similar a los mono infectados, pero aquellos con carga viral detectable del VIH tienen una supervivencia significativamente menor².

Por otro lado, la coinfección con el virus de la hepatitis C, los análisis presentan resultados no concluyentes. Algunos sugieren un aumento en la entrada del virus de la hepatitis C y una menor probabilidad de eliminación espontánea, otros indican que las personas coinfectadas con HTLV podrían tener una mayor probabilidad para conseguir eliminar el virus en cuestión, esto presuntamente se da por la inmunomodulación causada por la infección con HTLV, que resulta en una mayor producción de citocinas proinflamatorias².

Además, algunos estudios han sugerido que las personas triplemente infectadas con VIH, HTLV y hepatitis C pueden experimentar un menor daño hepático y una mayor posibilidad de eliminar espontáneamente el virus de la hepatitis C. En los individuos coinfectados con

HTLV-1 y *Strongyloides stercoralis*, ambas infecciones tienden a agravarse, lo que aumenta la susceptibilidad a formas graves de estrongiloidiasis, resistencia al tratamiento, una mayor carga proviral de HTLV-1 y un mayor riesgo de transmisión vertical de HTLV².

Pacientes que han sido contagiados con HTLV-1 también tienen riesgo de desarrollar una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, aunque aún no se ha logrado comprender completamente el impacto clínico en el paciente que posea la coinfección. A pesar de que se sabe que el HTLV puede afectar la respuesta inmune, los mecanismos específicos detrás de esta interacción requieren más investigación².

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Entre los métodos de diagnóstico se puede incluir un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o aglutinación de partículas (PA). Además, que pruebas confirmatorias como Western blot (WT) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa o cuantitativa¹² (Anexo 2).

Según varios usuarios las pruebas serológicas son utilizados con frecuencia para el diagnóstico de la infección por HTLV, pero lo recomendable es que sea confirmado con dos o tres pruebas adicionales. Para ello se emplea el uso de inmunoensayos enzimáticos confirmado con la prueba Western Blot que va dirigido hacia el ácido nucleico (NAT). Para el año 2016 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) permitió que se ponga en práctica la prueba MP Diagnostics HTLV Blot 2.4. Esta prueba se basa en la combinación de proteínas recombinantes HTLV- I/II y un lisado del virus para la captación de anticuerpos específicos que van hacia el virus¹⁶.

Cribado de Anticuerpos ELISA

Permite la detección de anticuerpos contra HTLV – 1 mediante el uso de lisados del mismo virus como sustrato. Para ello se usa como muestra suero del paciente en que se determina la presencia del virus por la reactividad de los antígenos p24 y rgp21e¹².

Fundamento

La casa comercial Wiener ha propuesto el ensayo de ELISA recombinante 4.0 que se basa en la detección de anticuerpos contra el HTLV I/II. Los pocillos de la policubeta se encuentran recubiertos con antígenos recombinantes del virus HTLV tipo I y II. La muestra se incuba en los pocillos y si los anticuerpos contra el virus están presentes se unirán con el antígeno del pocillo. Tras realizar el lavado el material no unido es removido. Luego se añaden los conjugados de HTLV I y II (Ag del virus con peroxidasa). Tras ello, se coloca una solución de tetrametilbencidina y peróxido de hidrógeno. Las muestras positivas viran de un color celeste al amarillo al detenerse la reacción con ácido sulfúrico (Stopper) (Anexo 3)¹⁷.

Luego de un estudio realizado con 921 muestras la especificidad fue del 99,67%; de igual manera al estudiar 1048 muestras potencialmente causantes de reacciones inespecíficas para el ensayo la especificidad fue del 100% en la población¹⁷.

Ensayo de Quimioluminiscencia (CLIA)

Se trata de una prueba inmunológica electroquimioluminiscencia por micropartículas, misma que es de tipo sándwich de doble antígeno. Permite la determinación cualitativa del HTLV-1 y 2 en muestras como suero o plasma. El proceso que se lleva a cabo es la determinación de anticuerpos anti HTLV-1 y 2 correspondientemente¹⁸.

Elecsys HTLV-I/II de la casa comercial alemana Roche presenta un kit que dispone de dos tipos de antígeno: proteínas recombinantes de HTLV marcadas con biotina o rutenio. Para ello se distribuye en cada cubeta las muestras a realizar. Además, se lleva a cabo un proceso de incubación para la formación del complejo tipo sándwich con los anticuerpos presentes en la muestra y los antígenos en cada cubeta. Adicional a ello se incorpora las micropartículas con estreptavidina para la formación de la fase sólida en interacción del antígeno con la micropartícula¹⁸.

La interpretación de resultados se compara por medio de la reacción de electroquimioluminiscencia de acuerdo con el valor de corte suministrado por calibradores del ensayo. Finalmente se considera una muestra con presencia del virus como “reactiva” y

la que no lo presente como “no reactiva”. Con una relación igual o mayor a 1,00; teniendo en cuenta que si la prueba es reactiva debe ser confirmada o realizarla por duplicado¹⁸.

Prueba de Transferencia Western Blot

Con ayuda del Kit HTLV blot 2.4 se puede lograr la detección por medio de un inmunoensayo enzimático cualitativo en suero que es capaz de determinar cada uno de los tipos de virus especialmente el 1 y 2¹².

Fundamento

La prueba de HTLV BLOT 2.4 de Mp Diagnostics se basa en incluir una serie de tiras reactivas que contienen proteínas víricas del HTLV-I que vienen de partículas víricas naturales inactivadas y modificadas para el desarrollo de la prueba. Las tiras son incubadas junto con las muestras de suero o plasma diluidos. Dichas muestras contienen anticuerpos contra el HTLV I/II que a su vez se unen a las proteínas del mismo virus contenidas en las tiras¹⁹.

Luego las tiras son lavadas para la eliminación de productos que no se hayan unido y solo permitir la unión de los anticuerpos a las proteínas del HTLV. Esta reacción se da gracias a una serie de reacciones mediante el uso de anticuerpos de capra aegagrus (cabra) anti-IgG humana conjugados con fosfatasa alcalina y el sustrato BCIP/NBT¹⁹ (Anexo 4).

Al realizar un grupo de pruebas en distintos análisis se determinó una sensibilidad del kit HTLV BLOT 2.4 de MP mayor al 99,9%. De igual manera, tras incluir un estudio de 200 muestras de donantes la especificidad fue del 92,5%; mientras que se incluyeron 150 muestras potencialmente interferentes y con potencialidad de reacción cruzada se obtuvo una especificidad del 89,2%¹⁹.

Determinación Molecular

El diagnóstico molecular se presenta en los casos en que luego de llevar a cabo un tamizaje a través de una prueba serológica y esta resultó positiva, se utiliza pruebas confirmatorias como: inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunoensayos y análisis moleculares⁴.

Al implementar el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha logrado crear un avance en la epidemiología molecular, gracias a sus eficacia y rapidez al momento de obtener resultados. Esta técnica se basa en el uso de ADN del virus siendo capaz de reconocerlo hasta en pequeñas cantidades, usando cebadores también conocidos como iniciadores, el segmento del gen y ADN polimerasa Taq, produciendo varios ciclos para la desnaturalización del ADN bicatenario en temperaturas de entre 94 a 98°C²⁰.

Por otro lado, es importante la implementación de PCR para un recién nacido, ya que las pruebas serológicas realizadas a la madre que posea el virus de HTLV-1 puede desembocar en un falso negativo puesto que, se pueden determinar anticuerpos en la madre infectada descartando la presencia del virus para el recién nacido. Para ello, es recomendable realizar un examen serológico a partir de los 8 meses de edad para garantizar mejores resultados⁴.

Prueba de determinación rápida para la detección de Anticuerpos

La serología para la determinación de HTLV ha sido utilizado con frecuencia y adicional a ello se requiere de dos o tres pruebas para corroborar la determinación del virus. Para ello, en abril de 2024 el laboratorio biomédico de MP ha implementado una prueba rápida capaz de detectar anticuerpos anti- HTLV I/II en muestras de suero, sangre total o plasma; que sea rápida y de fácil accesibilidad ¹⁶ (Anexo 5).

El estudio inicia con un total de 872 muestras, siendo 691 muestras de suero o plasma de pacientes sanos, 116 con reactividad cruzada y 65 de sustancias interferentes. Además de incluyeron 116 muestras positivas para el virus de tipo I y II. El antígeno recombinante de trifusión MGK de HTLV-I/II (MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd., Singapur) fue conjugado con ayuda de nanopartículas de oro. Se trata de un antígeno recombinante de trifusión principalmente utilizado para los virus linfotrópicos de células T de tipo I y II. Para el virus de tipo I se encuentra el antígeno MTA-1 y GD21 y para el de tipo II un fragmento de antígeno K55¹⁶.

El antígeno es diluido con una concentración de 0,2 mg/mL en un tampón estableciendo una concentración del conjugado por medio de las nanopartículas de oro a través de una titulación isotérmica. Por otro lado, el oro coloidal fue tratado con glutaraldehído al 5% por 5 minutos

en agitación seguido a ello, se agregó solución de oro con agitación leve y finalmente se llevó a incubación por 10 minutos¹⁶.

Para la superficie en que las micropartículas no se lograron adherir se utilizó albúmina de suero bovino al 10%, se centrifugó a 12000 rpm por 20 minutos, aspirando el sobrenadante para la resuspensión. Al final se filtró el conjugado y agregando el tampón para el almacenamiento del mismo¹⁶.

Principio de la prueba

Es una prueba inmunocromatográfica para la determinación cualitativa in vitro de anticuerpos que actúan contra el virus de HTLV-I y II. La detección se lleva a cabo por una muestra de suero, plasma o sangre total. Los anticuerpos son determinados por nanopartículas de oro coloidal marcado con antígeno trifuncional de HTLV-I y II¹⁶.

Rendimiento de la prueba

Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo según varios evaluadores de la prueba rápida ASSURE HTLV-I/II posee un 99,42% de sensibilidad y 100% de especificidad¹⁶.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Actualmente no se ha podido determinar un tratamiento en específico para el virus; tampoco se ha establecido una vacuna para evitar la prevalencia de este. La manera más óptima de tratar el HTLV es a través de la prevención de acuerdo con los síntomas y previniendo complicaciones relacionadas a enfermedades derivadas, además de impedir la propagación del virus por medio de la educación y fomentar el cuidado para los diferentes modos de transmisión, como evitando el uso de jeringas compartidas, control para los donantes de sangre, cuidado en la educación sexual y el seguimiento para pacientes embarazadas¹¹.

Según se ha establecido mundialmente, existen enfermedades más comunes asociadas al virus y que se han desarrollado tratamiento acorde lo que se padezca. En la mielopatía asociada a HTLV-I los corticosteroides son recetados con frecuencia para controlar la

inflamación y suprimir la respuesta inmune. Finalmente, para la Leucemia de células T la aplicación de quimioterapia con anticuerpos dirigidos es la mejor opción de terapia ante este tipo de patología²¹.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Metodología

El enfoque de la investigación fue de tipo cualitativo, ya que se trató de una investigación que se centró en la revisión bibliográfica. El enfoque permitió analizar e interpretar información obtenida de diversas fuentes documentales con el propósito de comprender fenómenos, conceptos o teorías desde una perspectiva descriptiva y reflexiva. La metodología cualitativa se centró en la exploración y comprensión profunda de los datos.

Tipo de investigación

Según el nivel: El nivel de profundidad de la investigación fue de tipo descriptivo, ya que se basó en la recopilación de información publicada en revistas científicas con contenido fidedigno. Asimismo, se consultaron libros como fuentes complementarias. Los resultados obtenidos de esta investigación se presentan en el presente documento.

Según el diseño: fue de tipo documental no experimental, este se centró en una revisión bibliográfica donde no se manipuló las variables. El enfoque se limitó a la observación, análisis e interpretación de los datos obtenidos.

Según la secuencia: La secuencia fue de tipo transversal, debido a que se realizó una recopilación de datos a partir de diversas fuentes, incluyendo archivos, libros especializados, artículos académicos y bases de datos científicas. En un solo momento con un solo grupo de resultados.

Según la cronología de los hechos: Esta investigación fue de tipo retrospectivo, debido a que la información se obtuvo a través de informes de hechos ya sucedidos.

Población

La población de estudio fue 80 documentos bibliográficas que tenían la información referente a la temática de investigación que se encuentra en libros, en bases de datos científicas tales como Scielo, PubMed, Scopus, Proquest, Redalyc, Elsevier, Google Académico, Dialnet mismos que favorecieron a una búsqueda de información más específica.

Muestra

La muestra estuvo conformada por 43 artículos científicos con la información recopilada referente al tema luego de haber aplicado los criterios de inclusión y que se halla disponibles en las bases de datos recopiladas con relación al tema en estudio que, fueron adquiridos de revistas, casos clínicos, artículos científicos y en libros: Elsevier (10), Scielo (5), Pubmed (9), Scopus (3), Proquest (3), Redalyc (2), Google Académico (8), Dialnet (3).

Criterios de inclusión

- ✓ Libros con fecha de publicación del 2014-2024.
- ✓ Artículos científicos que vayan del 2016 al 2024.
- ✓ Artículos publicados en bases científicas como: Google Académico, Scielo, Scoopus, Proquest, Dialnet, Medigraphic, PubMed y Revistas de Divulgación Científica.
- ✓ Libros y artículos que tengan información sobre el Virus linfotrópico humano de células T, clínica y diagnóstico de laboratorio.

Criterios de exclusión

- ✓ Artículos que no estén dentro del periodo de 8 años.
- ✓ Libros con más de 10 años de haber sido publicados.
- ✓ Artículos que están incompletos

Método de estudio

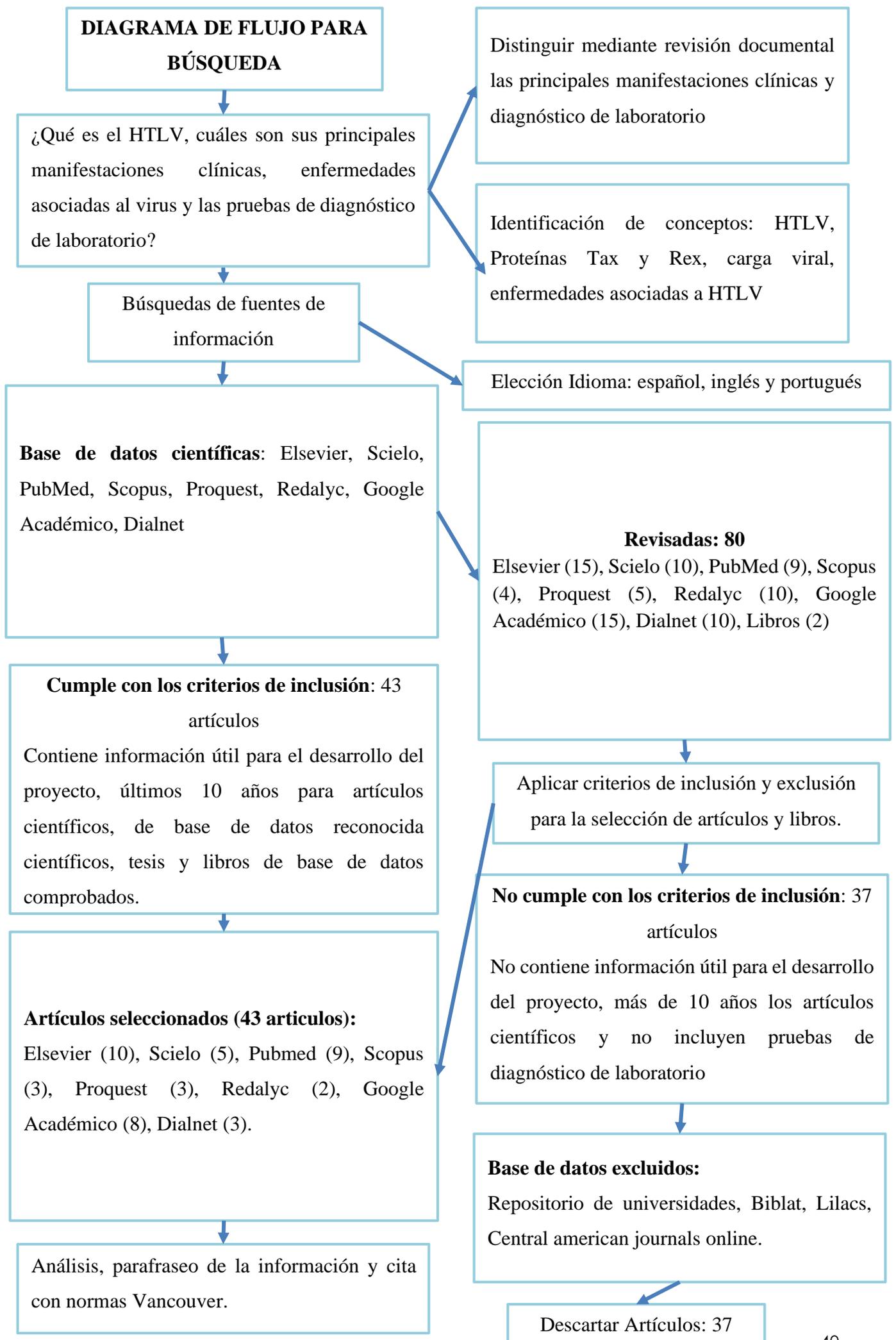
Técnicas y Procedimientos

Técnica

El procedimiento consistió en revisar diversas bases bibliográficas para recopilar y analizar la información de manera descriptiva.

Consideraciones éticas

Por ser un proyecto de revisión bibliográfica no fue necesaria la participación de un comité de ética, debido a que no se manipuló muestras.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El virus linfotrópico Humano de células T forma parte de la familia de los retrovirus, a diferencia de otros virus el HTLV es menos infeccioso, sin embargo, su transmisión puede causarse debido a un contacto directo entre células. Para ello el análisis de manifestaciones clínicas que ayuden abordar mejor el tema es de gran apoyo en el caso de pacientes jóvenes, considerando sus antecedentes personales, estilo de vida que pueden llevar o la causa del virus.

Para ello es importante la explicación de las características del virus, infiriendo principalmente en los dos tipos que se presentan con mayor frecuencia el tipo I y II. Por otro lado, el diagnóstico de laboratorio es un aporte necesario para el apoyo diagnóstico de los pacientes que posean el virus ya que la aplicación de diferentes métodos por medio de un tamizaje se puede confirmar la presencia del virus; cada una de estas pruebas contribuyendo con características que las hacen de utilidad dependiendo del grado de confiabilidad que tenga cada una de ellas.

En la tabla 1 se evidencia las características del virus Linfotrópico Humano de células T por medio de investigaciones científicas para la comprensión de patologías asociadas con el virus.

Tabla 1

Características del virus linfotrópico humano de células T

Autores	Característica del HTLV-1	Descripción	Patología asociada
Riaño V, et al²²	Estructura genómica	Proteína basic zipper protein (HBZ)	Leucemia/linfoma de células T del adulto.
Urbano J, et al²³	Producción de citocinas	Citocinas neurotóxicas.	Mielopatía asociada a HTLV-1 o Paraparesia espástica tropical.
Rodríguez J, et al²⁴	Tropismo celular	CD4+, CD8+, células B y células dendríticas.	Leucemia/linfoma de células T del adulto.
Dykie, et al²⁵	Respuesta inmune	Th2 y Th1.	Hiperinfección por <i>Strongyloides Stercoralis</i> .
Cook C, et al²⁶	Morfología celular	Linfocitos-forma de Flor	Leucemia/Linfoma de células T del adulto.
Nakamura T, et al²⁷	Alteración del SNC	TNF- α e IFN- γ	Mielopatía asociada a HTLV.

Quintero E, et al²⁸	Morfología núcleo - citoplasma de leucocitos	Núcleo hendido y anomalía de Pelger Huet	Leucemia/linfoma de células T del adulto.
Nozuma S, et al²⁹	Carga proviral	ADN proviral elevado	Mielopatía asociada a HTLV o Paraparesia espástica tropical

Nota: **Th1:** Linfocito T helper 1; **Th2:** linfocito T helper 2; **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral; **IFN- γ :** Interferón gamma

Análisis

La tabla 1, presenta estudios sobre las características del virus linfotrópico humano de células T, su morfología y mecanismos de respuesta al cuerpo humano, se evidencia por otro lado como actúa su estructura genómica ante las distintas patologías asociadas a estas características únicas.

Discusión

El análisis de las distintas características del HTLV tanto morfológicas, estructurales y respuesta inmunitaria, como actúan e influyen ante dichas enfermedades asociadas permiten conocer que la infección es relevante ya que, resalta su proceso de patogenia que ocurre dentro del proceso viral.

Para Riaño et.al²² la estructura genómica juega un papel importante ya que su proteína HBZ actúa como reguladora, además permite codificar en la cadena negativa del genoma y en la determinación de la infectividad del HTLV. También, participa en el proceso leucemogénico junto con la regulación del crecimiento y la supervivencia de células tumorales, esta característica única está asociada a la Leucemia/ Linfoma de células T del adulto.

Rodríguez et.al²⁴ coincide que las características del HTLV tiene una gran afinidad por las células CD4+, CD8+, células B y células dendríticas que actúan como inductor en su proliferación, asociado a la Leucemia/Linfomas de células T del adulto ya que, su mecanismo de infección y tamaño del inóculo viral determina la afección para las distintas poblaciones celulares involucradas en el desarrollo leucemogénico.

Urbano et.al²³ menciona que el individuo afectado por la infección induce la producción de citocinas neurotóxicas, que pueden causar una lesión lenta y progresiva en los segmentos medulares, lo cual desencadena una segunda patología recurrente, descrita como mielopatía asociada a HTLV-1 (MAH) o antiguamente llamada paraparesia espástica tropical (PET). Por otro lado, Nakamura et.al²⁷ sugiere firmemente que la participación de numerosas alteraciones inmunológicas basadas en la alta carga proviral en las células mononucleares en sangre periférica actúa en el desarrollo de HAM ya que, están mediadas por un interferón y el factor de necrosis tumoral.

Nozuma et.al.²⁹ acota que las células T circulantes infectadas invaden el sistema nervioso central causando una respuesta inmunopatogénica contra el virus; lo que provoca un daño neuronal y la posterior degeneración que pueden causar una discapacidad grave en pacientes que padezcan HAM.

Cook et.al.²⁶ menciona que los pacientes con Leucemia/linfoma de células T tienen una combinación clínica típicamente acompañada por leucocitosis con una morfología característica del frotis sanguíneo en que las células T malignas típicamente muestran núcleos polilobulados con cromática condensada y citoplasma agranular; Quintero et.al.²⁸ coincide con Cook al decir que los linfocitos presentan irregularidades morfológicas como su núcleo hendido que esta asociadas a neutrofilia con anomalía de Pelger Huet, además de alteraciones de las líneas Mieloide y Megacariocítica.

Dykie, et al.²⁵ hace alusión que los linfocitos Th2 cumplen un rol fundamental dentro de la infección por *Strongyloides Stercoralis* ya que promueven mecanismos efectores antiparasitarios ya que promueve la producción de interleucinas clave como la IL-4,5, 13 Y 10, ya que la IL-5 atrae y activa a los eosinófilos que se encargan de dañar a las larvas del parásito, mientras que la IL-10 modula la inflamación para evitar daño a los tejidos de manera agresiva; por otro lado los linfocitos Th1 también ayudan en la respuesta ante parásitos pero no es tan efectiva como las de los linfocitos Th2

En la tabla 2 se evidencia las características clínicas del Virus Linfotrópico Humano de células T en las patologías asociadas con la infección.

Tabla 2

Especificación de las características clínicas del Virus linfotrópico Humano de células T

Autor/es	Edad	Género	Antecedentes	Manifestaciones Clínicas
Flores C, et al³⁰	53 años	Femenino	APP: Gastritis crónica atrófica, Síndrome de intestino irritable. APF: Diabetes Mellitus, Cáncer Gástrico	Parestesia de mid Debilidad muscular Disfunción de esfínteres Disnea.
Delgado S; Gotuzzo E³¹	20 años	Femenino	No Refiere	Aumento de volumen parotídeo Edema facial, Disfagia progresiva, Adenopatía Hepatomegalia
Ruilova G, et al³²	25 años	Masculino	No Refiere	Lesión eritematosa en mi Glaucoma Amaurosis de ojo derecho Ulceraciones dolorosas.
Freilich F, et al³³	61 años	Masculino	APP: No refiere APF: Hermana fallecida por Leucemia/linfoma de células T	Debilidad de mid Astenia Adinamia Tumoraciones cervicales Pérdida de peso Poliadenopatías Paresia faciobraquial izquierda leve Edema vasogénico.
			APP: abuso de sustancias	Maculopápulas pruriginosas en mi

Freilich F, et al ³³	37 años	Masculino	APF: No refiere	Disnea Neumonía Ganglios axilares bilaterales Hepatomegalia Exantema purpúrico Ulceras mucosas
Avallone G, et al ³⁴	32 años	Masculino	APP: exulceradas con contenido serohemático, diciembre del 2016. APF: No refiere	Candidiasis oral Faringodinia Parches hipocrómicos descamativos en la mid
Basharat A, et al ³⁵	45 años	Femenino	APP: Hipertensión, prediabetes, radiculopatía lumbar, enfermedad de Crohn, agrandamiento del timo, estrongiloidiasis. APF: No refiere	Exantema pruriginoso Pérdida de peso Neuropatía Erupción cutánea, pruriginosa, hiperpigmentada y escamosa en la cara dorsal de las manos y los pies.
Morales J, Montero L ³⁶	55 años	Femenino	No Refiere	Adenomegalias en la region cervical Pérdida de peso Fiebre Diaforesis nocturna Disnea Hipoxemia

Nota: **APP:** Antecedentes patológicos personales; **APF:** Antecedentes patológicos familiares; **Mid:** Miembro inferior derecho; **Mi:** miembro izquierdo

Análisis

En la tabla 2, se evidencia las manifestaciones clínicas que se presentan en las diferentes patologías asociadas con el virus linfotrópico Humano de células T, mismas que fueron analizadas según la recopilación de casos clínicos. Se presenta la edad, género, antecedentes que puede tener según sus antecedentes personales o familiares. Además, signos y síntomas más importantes que ayudan como apoyo diagnóstico para abordar un buen tratamiento.

Discusión

El análisis de las manifestaciones clínicas que incluye signos y síntomas es de gran ayuda para la determinación del Virus Linfotrópico Humano de células T ante su presencia en pacientes inmunodeprimidos y que cuente con antecedentes patológicos que comprometan al sistema inmunitario.

Según Flores C, et.al³⁰ menciona que el paciente posee antecedentes personales y familiares que comprometen a su sistema inmunológico. Entre las manifestaciones clínicas que presenta es disnea, parestesia en miembros inferiores, debilidad muscular y disfunción de esfínteres. El caso clínico fue de evolución crónica, pero con el tiempo el paciente mostro mejoría tras el tratamiento proporcionado; sin embargo, el deterioro en fuerza muscular en fue relevante. Actualmente depende de ayuda extra de familiares para realizar actividades cotidianas.

Delgado S y Gotuzzo E.³¹ presentan el caso de una mujer joven sin antecedentes, quien negó haber recibido transfusiones sanguíneas y haber tenido relaciones sexuales con una sola pareja. Su cuadro evolutivo presentó hace un mes un aumento de volumen parotídeo asociado a un edema facial. Este caso se asocia a un deterioro del sistema inmune que concuerda con el estudio anterior, puesto que, menciona un incremento del proceso linfoproliferativo. Además, afección cutánea con la presencia de edema facial.

Ruilova G, et.al³² coinciden en la edad del paciente, al tratarse de un paciente joven sin antecedentes personales y familiares, que presenta una afección por lesiones eritematosas de miembros inferiores que transcurren desde sus 13 años extendiéndose a otras zonas del cuerpo. Además, que no se ha mencionado alguna forma de transmisión para presentar la

infección; a pesar de ello se evidencia el deterioro en lesiones hasta causar ulceraciones dolorosas que requieren tratamientos extensos para mejoría del paciente.

Freilich F, et.al³³ relacionan el siguiente caso con afectación a los ganglios linfáticos. Presentando una debilidad en miembros superior izquierdo, astenia, adinamia, pérdida de peso que son más frecuentes en el tipo de Leucemia/linfoma de células T con lesiones cutáneas como la paresia faciobranquial izquierda y tumoraciones, hace que el pronóstico no sea favorable al momento en que afecta al sistema nervioso en el caso del edema vasogénico que presento el paciente.

Freilinch F, et.al³³ comenta un caso con antecedente de abuso de sustancias, que puede afectar en la transmisión parenteral o deterioro progresivo del sistema inmune. El autor coincide con la afectación cutánea tras la presencia de maculopápulas pruriginosas en miembros inferiores. Además, aparición de ganglios axilares con tamaño aumentado que implica a la médula ósea y en este caso también se ve afectado el sistema respiratorio al presentar neumonía causando insuficiencia respiratoria.

Avallone G³⁴, demuestra que el linfoma de células T se relaciona con una afección cutánea con la presencia de lesiones ampollas vesiculares, dolorosas en extremidades inferiores acompañado con parches hipodróxicos descamativos. También sugiere la presencia de candidiasis oral tras la disminución funcional de células neoplásicas que causan la aparición de micosis superficiales.

Basharat A, et.al³⁵ da a conocer de una paciente con un amplio historial clínico, como: prediabetes, radiculopatía lumbar y estrongiloidiasis tratada. Presenta un exantema pruriginoso, pérdida de peso, neuropatía y erupción cutánea de manos y pies. La proliferación de células linfoides atípicas compromete a la médula ósea. Presenta una relación con placas eccematosas con descamación y linfadenopatías que afectan a diversos órganos.

Finalmente, Morales J y Montero L.³⁶ determina que uno de los factores de riesgo que comprometen al sistema inmunológico es la aparición de enfermedades como Tuberculosis, tal como lo presento la paciente en el caso clínico. Asimismo, se evidencia adenomegalias

en la región cervical, pérdida de peso, diaforesis nocturna, disnea e hipoxemia que permitió un diagnóstico patológico de linfoma de células T, tras la infección con HTLV IgG positiva. La evolución del paciente tras la afección bacteriana y la aparición del linfoma comprometió a un desarrollo multiorgánico de la enfermedad lo que empeoró la estancia del paciente.

Luego del análisis en los diferentes casos clínicos estudiados se determina que entre las características clínicas que mayormente se evidencian es la afección cutánea en su mayoría, causando lesiones tanto en miembros inferiores como superiores; lesión eritematosa, maculopápulas pruriginosas y exantemas. De igual manera, se corrobora que en el caso de la Leucemia/linfoma de células T produce debilidad, astenia y pérdida de peso característico de esta enfermedad. Finalmente, los antecedentes que presente el paciente son importante para la aparición del patógeno, puesto que es capaz de llegar a comprometer el sistema inmune haciendo que el virus se presente con mayor facilidad.

En la tabla 3 se analiza los diferentes métodos aplicados para la detección del virus Linfotrópico Humano de células T junto con la descripción de estudios realizados.

Tabla 3

Métodos aplicados para la determinación del virus de HTLV I/II

Autor/es	Población	Tipo de Muestra	Método Utilizado	Sensibilidad	Especificidad
Serrano K, et al³⁷	Total: 95 Positivas: 35	Plasma	PCR múltiplex anidada	100%	99%
Miranda E, et al³⁸	Total: 1069 Positivo: 546	Suero	Western Blot o Inmunoblot	100%	99,7%
Mosquera C, et al³⁹	Total: 9 Positivo: 5	Plasma	ELISA	100%	99,9%
Martínez V, et al⁴⁰	Total: 166 Positivo: 1	Suero	ELISA	100%	99,3%
Cadena J, et al⁴¹	Total: 23 195 Positivo: 170	Suero	Quimioluminiscencia (CLIA)	N/E	N/E

Romero S, et al⁴²	Total:160 Positivo: 80	Suero	Western Blot o Inmunoblot	100%	99%
			Immunofluorescencia Indirecta (IFI)	98,75%	98,67%
Silva V, et al⁴³	Total: 397 Positivo: 170	Plasma	ELISA	100%	92,0%
			Quimioluminiscencia (CLIA)	100%	98,1%
Teoh L, et.al¹⁶	Total: 872 Positivo: 401	Suero/Plasma	Inmunocromatográfica	99,42%	100%

Análisis

La Tabla 3 presenta los estudios realizados sobre los métodos aplicados para la determinación del Virus Linfotrópico Humano de células T; cada uno posee sus características esenciales que aportan en el diagnóstico, se evidencia la población de estudio y el total en casos positivos para HTLV I/II. Además del tipo de muestra que se utilizó para llevar a cabo el estudio y el porcentaje de sensibilidad y especificidad que se obtuvo en cada procedimiento.

Discusión

Serrano K et.al³⁷ tras realizar un estudio en una población de 95 pacientes con un total de 35 casos positivos para HTLV I/II, se tomó en cuenta la realización de PCR multiplex anidada como un procedimiento confirmatorio. Para ello, se utilizó el tipo de muestra plasma, obteniendo buenos resultados al destacar con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99%.

Miranda E, et al³⁸ coincide con los resultados tras llevar a cabo un procedimiento junto con la aplicación de pruebas moleculares, que, tras dos años de estudio con un total de 1069 personas, 546 casos positivos. Se implementó una serie de pruebas para obtener el resultado, entre ellas Western Blot como segunda prueba confirmatoria con la utilización de suero como muestra. Se obtuvo buenos resultados que confirmaron que dichas personas poseían HTLV tras evidenciar una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,7% de la prueba.

Por otro lado, Mosquera C, et al³⁹ llevo a cabo un estudio con un total de pacientes que poseían sintomatología sospechosa y 5 pacientes con resultado positivo tras la aplicación de la prueba de ELISA. El Plasma como muestra determinó un resultado favorable sientto comprobada mediante la aplicación de IFI y PCR en que se obtuvo los mismos resultados. Esta prueba tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,9% luego del estudio.

De igual manera, Martinez V, et al⁴⁰ demostró resultados similares al realizar un estudio con 182 voluntarios de los cuales solo 166 fueron procesadas en este caso solo un paciente refirió como positivo para HTLV I/II tras la utilización de suero como muestra y el inmunoensayo ELISA para la detección de anticuerpos IgG, dando un resultado del 100% de sensibilidad y 99,3% de especificad puesto que no se evidencio algún tipo de reacción cruzada.

Cadena J, et. al⁴¹ obtuvo muestras de 23195 personas; 170 obtuvieron un diagnóstico positivo para la infección. Se llevó a cabo tras la aplicación de Quimioluminiscencia (CLIA); sin embargo, los resultados para sensibilidad y especificidad del estudio no fueron especificados, pero se conoce por la literatura que CLIA es un estudio que destaca por su sensibilidad alta.

Romero S, et al⁴² tras efectuar el estudio con 160 pacientes se obtuvo 80 casos positivos para el virus. Se utilizó como prueba Gold estándar Inmunoblot que brindó resultados favorables en el estudio de sueros con una sensibilidad del 100% y especificidad del 99%. Tras ello se aplicó IFI para conocer el grado de veracidad con un total de 79 casos positivos para HTLV I/II lo que determina que existe un grado mínimo de falsos positivos o negativos tras la aplicación de esta técnica.

Así mismo, Silva V, et al⁴³ destaca la participación de Quimioluminiscencia (CLIA) como una técnica eficaz con un estudio de 397 pacientes dando como positivo 170 para el patógeno. Para ello, se usó como muestra plasma y con la prueba CLIA se obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98,1%; mientras que con la técnica de ELISA se mantuvo con una sensibilidad del 100% pero con una especificidad más baja del 92,0%.

Teoh L, et al¹⁶ destaca un estudio nuevo basado en la aplicación de la técnica inmunocromatográfica para la determinación de HTLV I/II llevada a cabo en un total de 872 pacientes con 401 casos positivos. Esta prueba menciona grandes hallazgos al obtener una sensibilidad del 99,42% y una especificidad del 100% ya que se demostró una reacción cruzada baja con otro tipo de patología que pudiera interferir en el rendimiento de la prueba.

De esta forma los diferentes métodos aplicados para la determinación del virus HTLV I/II son de gran ayuda para la identificación temprana del mismo. Los métodos moleculares como PCR y Western Blot poseen un porcentaje alto de sensibilidad y especificidad, óptimos para ser utilizados como pruebas confirmatorias. Por otro lado, ELISA y Quimioluminiscencia son las primeras pruebas en el tamizaje para un diagnóstico; sin embargo, un nuevo estudio demostró buenos resultados en el método Inmunocromatográfico, siendo de detección rápida y con fácil accesibilidad para los pacientes.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Tras haber finalizado la investigación pertinente con respecto al virus linfotrópico humano de células T se pudo discernir las siguientes conclusiones:

A través de la revisión en publicaciones científicas actualizadas, se ha logrado identificar las características principales del virus linfotrópico humano de células T discerniendo que una característica principal es el gen HBZ que es el encargado del proceso leucemogénico causante de la leucemia/linfoma de células T del adulto, así como otras características como la producción de citocinas neurotóxicas que producen la mielopatía asociada a HTLV. Por otro lado, una de las patologías que son menos comunes, pero con cuadro clínico relevante es la hiperinfección por *Strongyloides Stercoralis* dado a la respuesta inmunitaria por parte de los linfocitos Th1 y Th2.

La revisión de casos clínicos respecto al Virus Linfotrópico Humano de células T, permite evidenciar que entre las manifestaciones clínicas que se presentan con mayor frecuencia es la afección cutánea, afectando tanto a miembros superiores como inferiores, causando lesiones de rápido progreso; además del debilitamiento muscular y la pérdida de peso que suele verse afectado con mayor frecuencia. Por otro lado, también se presentan afecciones hacia otros órganos, como los pulmones, hígado y en el caso de inflamación en ganglios linfáticos puede verse afectada la médula ósea.

Para el diagnóstico del virus HTLV I/II entre los métodos que poseen mayor relevancia son PCR múltiple anidada y Western Blot ya que, tras la aplicación de dichos métodos se obtiene resultados confiables al momento de confirmar la aparición de la infección puesto que, cuentan con una sensibilidad del 100% y especificidad del 99%, seguido a ello destaca la Inmunofluorescencia indirecta, CLIA, ELISA e Inmunocromatografía esto gracias al grado de confiabilidad e interferentes que se pueden presentar en la muestra. El tipo de muestra más utilizado fue suero que resalta en los estudios de las poblaciones estudiadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carballal G, Oubia J. Virología médica. Mestre EO, editor. Corpus Libros; 2014.
2. Rosadas C, Brites C, Arakaki-Sánchez D, Casseb J, Ishak R. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). Epidemiol Serv Saude [Internet]. 2021;30(spe1). Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ress/a/hFxhxV3cJ4RqnXMpksG5hgJ/?format=pdf&lang=es>
3. Rivera C. C, López-Valencia D, Zamora-Bastidas T. O, Dueñas-Cuéllar R. A, Mora-Obando D. L. 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;30(2):146-159. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180550477004>
4. Chile MSP. PROTOCOLO DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON HTLV-I [Internet]. 2018 [citado 19 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/10/PROTOCOLO-HTLV-definitiva-2da.-versión.pdf>
5. Montiel-Jarolin D, Ibáñez Franco EJ, Morel Pirelli M. Myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 in Paraguay. A case report. DEL NAC [Internet]. 2022 [citado 19 de octubre de 2024];14(1):75-83. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742022000100075&lang=en
6. Mosquera C, Aspiazu E, Garcia M. Infección por el Virus Linfotrópico de Células T Humano HTLV-1 y Paraparesia Espástica Tropical en Ecuador: Paradigma de Enfermedad Tropical Desatendida [Internet]. Revecuatneurologia.com. 2019 [citado el 23 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://revecuatneurologia.com/wp-content/uploads/2019/10/2631-2581-rneuro-28-02-00071.pdf>

7. Aguirre Rodríguez Juliana Alejandra¹, , Gómez Cardozo Laura Daniela², Rodríguez Panduro Mauricio Humberto³. Virus linfotrópico de células T humanas y su transmisión por leche materna: una problemática para la salud pública en Colombia. 28 de junio de 2022;24.

8. Blanco G, Tapias Z, Carrera F. Infección por virus linfotrópico de células T humanas: Síndrome de Sezary asociado a paraparesia espástica tropical a propósito de un caso. Revista Digital de Postgrado [Internet]. 2023 [citado 12 de octubre de 2024];12(1). Disponible en: <https://portal.amelica.org/ameli/journal/101/1013831006/>

9. Constitución de la República del Ecuador. Ecuador Saludable, Voy por tí – Base Legal – Ministerio de Salud Pública [Internet]. Acuerdo Ministerial No. 742, de fecha 10 de mayo de 2012, y publicado en el Registro Oficial No. 742, de fecha 10 de julio de 2012. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/base-legal/>

10. Biglione Mm. Virus Linfotrópico T Humano Tipo 1 Y 2 (Htlv-1/2) En Argentina: Frecuencia De Infecciones Y Enfermedades Asociadas En Un Centro De Referencia De Buenos Aires, Genotipos Circulantes Y Factores Genéticos [Internet]. Uba.ar. 2016 [citado el 5 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://repositorioubasibi.uba.ar/gsd/collect/masteruba/index/assoc/HWA_1668.dir/1668.PDF

11. Victor Fernando da Silva Lima; Roberta Moraes Torres; Filipe Mosca Guerra; Tatiana Lins Carvalho; Paula Machado Ribeiro Magalhães. Vírus Linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1 e HTLV-2): revisión de literatura. 5 de octubre de 2021;24.

12. Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. Revista Española de Quimioterapia. 11 de diciembre de 2019;32(6):485

13. Rosadas C, Taylor GP. Mother-to-Child HTLV-1 Transmission: Unmet Research Needs. Front Microbiol [Internet]. 8 de mayo de 2019 [citado 9 de noviembre de 2024];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/https://books.google.co.cr/books?id=85jXACyQ->

eUC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=falseg/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.00999/full

14. Corcho C, Aurrego J. Lineamiento de atención clínica integral de la infección por Virus Linfotrópico de células T humanas (HTLV 1/2) y sus enfermedades asociadas, Colombia [Internet]. Minsalud.gov.co. [citado el 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamient-o-atencion-clinica-htvl1-2-enfermedades-asociadas.pdf>

15. Díaz CJ, Valencia M. Manifestaciones cutáneas asociadas con el HTLV-1. rev asoc colomb dermatol cir dematol [Internet]. 2019 [citado el 5 de noviembre de 2024];22(1):57–73. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/1035>

16. Teoh LS, Guiraud V, Ong H, Du Y, Zhao Z, Gautheret-Dejean A, et al. A novel high-performance rapid screening test for the detection of total HTLV-I and HTLV-II antibodies in HTLV-I/II infected patients. BMC Infectious Diseases. 26 de agosto de 2024;24:860.

17. Elisa_recombinante_v4_0_sp.pdf [Internet]. WienerLab. [citado 19 de enero de 2025]. Disponible en: https://access.wienerlab.com/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/htlv_iyii_elisa_recombinante_v4_0_sp.pdf

18. Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) asociado a equipo cobas e de Roche para la determinación cualitativa de anticuerpos anti.HTLV I/II en suero y plasma humano clase IV. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile;31 de Agosto del 2016.

19. MP Biomedicals; Ensayo de Western Blot para HTLV.pdf [Internet]; 2019. Disponible en: https://www.mpbio.com/media/document/file/manual/dest/d/x/0/9/2/DX092019-ES-HTLV-Blot-2.4-CE-0711080-Manual.pdf?srsId=AfmBOop3WrSZobKRUzCe4as4Z950_0qQqNOPFmdZFc2vgX_bb8FeWPt3

20. Caterino A; Gonçalves M. Diagnóstico molecular del virus linfotrópico T humano. (HTLV): historia y estado del arte. Centro de Inmunología. Instituto Adolfo Lutz. Coordinación de Control de Enfermedades. Departamento de Salud del Estado de São Paulo, Brasil. BEPA 2021;18(212):1462.

21. Maldonado ADP da S, Oliveira DXR de, Ferrando T, Santos MG, Piffer DM. Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV): uma revisão sistemática da literatura. OBSERVATÓRIO DE LA ECONOMÍA LATINOAMERICANA. 14 de mayo de 2024;22(5):e4670-e4670.

22. Riaño Ibáñez V, Villamil Rodríguez DA, Márquez Benítez Y. Basic zipper protein (HBZ): biomarcador diagnóstico y de seguimiento de leucemia/linfoma T del adulto. Rev Cuba Hematol Immunol Hemoter [Internet]. 2023 [citado el 24 de enero de 2025];39. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892023000100007&script=sci_arttext&tlng=en

23. Urbano J, Mejia J, Rojas J, Gotuzzo E. Virus linfotrópico humano de células t tipo 1 (HTLV-1): una infección olvidada en pediatría [Internet]. Issuu. 2020 [citado el 24 de enero de 2025]. Disponible en: https://issuu.com/precopscp/docs/fasciculo_3_2020/s/11518480

24. Rodríguez JAA, Cardozo LDG, Panduro MHR. Virus linfotrópico de células T humanas y su transmisión por leche materna: una problemática para la salud pública en Colombia. Biocienc (UNAD) [Internet]. 2022 [citado el 25 de enero de 2025];6(1):93–115. Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/Biociencias/article/view/6279>

25. Dykie A, Wijesinghe T, Rabson AB, Madugula K, Farinas C, Wilson S, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 and Strongyloides stercoralis: Partners in pathogenesis. Pathogens [Internet]. 2020;9(11):904. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7692131/pdf/pathogens-09-00904.pdf>

26. Cook L, Rowan A, Bangham C. Adult T-cell leukemia/lymphoma—pathobiology and implications for modern clinical management. Ann Lymphoma [Internet]. 2021 [citado el

29 de enero de 2025];5(0):29–29. Disponible en:
<https://aol.amegroups.org/article/view/7306/html>

27.Nakamura T. HAM/TSP pathogenesis: The transmigration activity of HTLV-1-infected T cells into tissues. *Pathogens* [Internet]. 2023 [citado el 29 de enero de 2025];12(3):492. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-0817/12/3/492>

28.Quintero-Muñoz E, Arsanios DM, Beltrán MFE, Vera JD, Giraldo CP, Velandia O, et al. Palmo-plantar hyperkeratosis associated with HTLV-1 infection: a case report. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):652. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06334-x>

29.Nozuma S, Jacobson S. Neuroimmunology of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00885>

30. Enderica CGF. Caso Clínico: Paraparesia Espástica Tropical Asociada a Infección por HTLV-1. *REVISTA MÉDICA HJCA*. 15 de marzo de 2019;11(1):69-74.

31. Delgado S, Gotuzzo E, Delgado S, Gotuzzo E. Leucemia/linfoma T del adulto tipo linfomatoso por HTLV-1 en una mujer joven. *Revista chilena de infectología*. abril de 2019;36(2):234-7.

32. Ruilova L, Gárate MG, Erazo JMF. Micosis fungoide estadio III, enfermedad eritrodérmica: reporte de caso. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca* [Internet]. 1 de agosto de 2023;41(2). Disponible en: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/4375>

33. Freilich F, de la Rúa L, Casiraghi G, Troccoli J, Jaimovich D, Ross S, et al. Reporte de casos: leucemia/linfoma de células T del adulto asociada al virus HTLV-1. *Hematología*. diciembre de 2023;27(2):49-54.

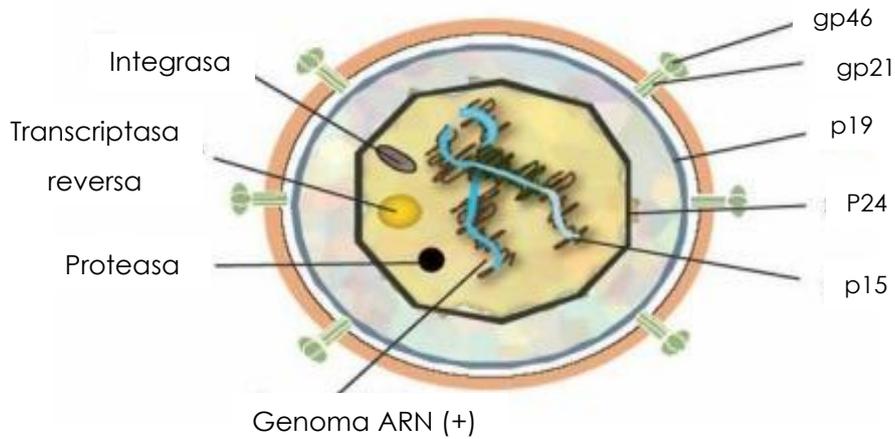
34. Avallone G, Trunfio M, Mastorino L, Agostini A, Merli M, Rubatto M, et al. Case Report: Atypical Cutaneous Presentation of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1-Related Adult T-cell Lymphoma. *Am J Trop Med Hyg.* diciembre de 2021;105(6):1590-3.
35. Basharat A, Anwar MY, Sulh M, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Adult T-cell Leukemia/Lymphoma in a Patient Previously Treated for Strongyloidiasis. *Cureus.* 15(10):e47283.
36. Morales J, Montero L, Morales J, Montero L. Mycobacterium tuberculosis y virus linfotrópico humano, una co-infección fatal. *Revista chilena de infectología.* abril de 2024;41(2):307-10.
37. Serrano-Segura K, Miranda-Ulloa E, Romero-Ruiz S, Cárdenas-Bustamante F, Quiroz-Ruiz HR. Evaluación de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa múltiple anidada para la detección de HTLV-1. 2023;46.
38. Miranda-Ulloa E, Romero-Ruiz S, Montalvo-Otivo R, Suárez-Agüero D, Quiroz-Ruiz HR, Valverde-Ticlia F, et al. Distribución geográfica y tipo de infección del virus linfotrópico T humano en pacientes peruanos 2019-2021. *Revista chilena de infectología.* abril de 2023;40(2):193-6.
39. Mosquera C, Aspiazu E, de Waard JH, Garcia-Beregüain MA, Mosquera C, Aspiazu E, et al. Infección por virus HTLV-1/2 confirmada por serología y detección de provirus en pacientes ecuatorianos de paraparesis espástica tropical. *Infectio.* junio de 2020;24(2):57-60.
40. Martínez Boada V. Determinación de seroprevalencia de anticuerpos IgG de HTLV en muestras obtenidas en el municipio de Montelíbano, Córdoba. 2021 [citado 24 de enero de 2025]; Disponible en: <http://hdl.handle.net/1992/51331>
41. Cadena J, et al. Infección por HTLV I/II en Donantes de Sangre de GUAYAQUIL– ECUADOR. II International Congress Of Science And Technology Morona Santiago 2021. 9 de Agosto del 2022.

42. Romero-Ruiz S, Miranda-Ulloa E, Briceño-Espinoza R. Rendimiento diagnóstico de la prueba de inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos contra HTLV-1. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. julio de 2017;34(3):459-65.

43. da Silva Brito V, Santos FLN, Gonçalves NLS, Araujo THA, Nascimento DSV, Pereira FM, et al. Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. *J Clin Microbiol*. 27 de noviembre de 2018;56(12):e00961-18.

ANEXOS

Anexo 1. Estructura de la partícula viral de los HTLVs



Fuente: https://repositorioubi.sisbi.uba.ar/gsd/collect/masteruba/index/assoc/HWA_1668.dir/1668.PDF

Anexo 2. Tamizaje para el diagnóstico de HTLV



Fuente: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/10/PROTOCOLO-HTLV-definitiva-2da-versi%C3%B3n.pdf>

Anexo 3. Procedimiento para la prueba de ELISA recombinante 4.0



SIGNIFICACION CLINICA

Los virus linfotrópicos de células T humanas tipo HTLV pertenecen a la familia de los retrovirus, se dividen en dos tipos: HTLV-I y HTLV-II. Están asociados a enfermedades malignas de las células T y a procesos neurológicos degenerativos. El HTLV-I es el causante etiológico de dos tipos de patologías: la leucemia de células T de adulto (ATL) y diversos trastornos neurológicos de desmielinización que incluyen la mielopatía asociada a HTLV-I (HAM) y la paraparesia espástica tropical (TSP). También se detectan anticuerpos específicos contra HTLV-I en ciertos casos de dermatitis, uveítis, poliomiocitis y artritis. El HTLV-II ha sido asociado a síndromes neurológicos similares a la HAM. Ambos virus se transmiten por contacto sexual, exposición a sangre contaminada, transfusión, o transmisión de una madre infectada al feto durante el período prenatal o a través de la leche materna. El ensayo HTLV I+II ELISA recombinante v.4.0. está diseñado para detectar anticuerpos tanto contra HTLV-I como contra HTLV-II. Se puede emplear en el diagnóstico de la infección y en el control de unidades de donantes en bancos de sangre.

MUESTRA

Suero o plasma

- a) Recolección de muestra:** obtener de la manera habitual.
b) Aditivos: no se requieren para suero. Para las muestras de plasma se puede emplear heparina, citrato, fluoruro o EDTA como anticoagulantes.
c) Sustancias Interferentes conocidas: no se observa interferencia por bilirrubina hasta 30 mg/dl, ácido ascórbico hasta 50 mg/dl, triglicéridos hasta 750 mg/dl o hemoglobina hasta 300 mg/dl. Muestras conteniendo partículas deberán clarificarse mediante centrifugación.
d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la muestra puede conservarse refrigerada (2-10°C) hasta 3 días. Si se necesita conservarla por más tiempo, se debe congelar a -20°C (o inferior). No es recomendable realizar múltiples ciclos de congelamiento y descongelamiento, ya que puede generar resultados erróneos. En caso de utilizar muestras congeladas, éstas deben ser homogeneizadas y centrifugadas antes de su uso. La inactivación por calor puede afectar el resultado. No utilizar muestras con contaminación microbiana. Si las muestras deben ser transportadas, deben embalarse de acuerdo a las especificaciones legales relativas al envío de material infeccioso.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

- Llevar a temperatura ambiente los reactivos y las muestras antes de iniciar la prueba.
- Preparar el volumen necesario de buffer de lavado (1x).
- Colocar en el soporte de tiras, el número de pocillos requeridos para la cantidad de determinaciones a realizar, incluyendo 2 pocillos para el Control Positivo (CP) y 3 para el Control Negativo (CN).
- Dispensar el Diluyente de Muestra, luego la muestra (M) y los controles según el siguiente esquema:

	M	CP	CN
Diluyente de Muestra	50 ul	50 ul	50 ul
Control Positivo	-	50 ul	-
Control Negativo	-	-	50 ul
Muestra	50 ul	-	-

HTLV I+II

ELISA recombinante v.4.0

Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detección de anticuerpos contra los virus HTLV I y II

FUNDAMENTOS DEL METODO

Los pocillos de la policubeta están recubiertos con antígenos recombinantes de los virus HTLV I y II. 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 antígenos de HTLV I y HTLV II conjugados 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 (Stopper).

Homogeneizar mezclando 2-3 veces por carga y descarga de la micropipeta, o agitando la placa durante 10 segundos. Al adicionar la muestra, el Diluyente de Muestra virará de color de acuerdo a la tabla siguiente.

Tipo de muestra	Sin muestra	Suero o plasma	Control Positivo	Control Negativo
Color	Violeta	Celeste	Naranja oscuro	Verde

Se puede verificar la dispensación de controles o muestras a los pocillos visualmente, o mediante lectura espectrofotométrica (a 610/650 nm).

Advertencia: las muestras hemolizadas, ictericas o turbias pueden alterar el color final sin afectar los resultados. El viraje de color puede depender del volumen de muestra adicionado y de su composición. Un viraje de color de menor intensidad puede deberse a que se dispensó un volumen inferior de muestra, a que la muestra no se encuentra en las condiciones adecuadas, o a que tiene una baja concentración de proteínas.

- Para evitar la evaporación, cubrir la placa con la cinta autoadhesiva provista, e incubar 30 ± 2 minutos a 37 ± 1°C.
- Después de la incubación eliminar por completo el líquido de cada pocillo. Lavar 5 veces según instrucción de lavado (ver Procedimiento de Lavado).
- Agregar el Conjugado:

Conjugado	100 ul	100 ul	100 ul
-----------	--------	--------	--------

Para evitar la evaporación cubrir la policubeta con cinta autoadhesiva.

- Incubar 30 ± 2 minutos a 37 ± 1°C.
- Lavar 5 veces según instrucción de lavado.
- Preparar el Revelador (ver PREPARACION DE REACTIVOS). Dispensar el Revelador trasvasando a un recipiente limpio solamente el volumen requerido. No devolver el Revelador restante al frasco original. Evitar el contacto del reactivo con agentes oxidantes.

Fuente: https://access.wiener-lab.com/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/htlv_ii_elisa_recombinante_v4_0_sp.pdf

Anexo 4. Procedimiento para la prueba de Western Blot HTLV BLOT 2.4



HTLV BLOT 2.4

ENSAYO DE WESTERN BLOT PARA HTLV

Manual de instrucciones

CE
0123

FECHA DE REVISIÓN: 2019-03
MAK0011-SPN-6

Nota: Cambios resaltados.

PRINCIPIOS QUÍMICOS Y BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

En las tiras de nitrocelulosa se incluyen proteínas víricas del HTLV-I derivadas de partículas víricas naturales modificadas e inactivadas y proteínas desarrolladas mediante ingeniería genética. Las tiras de nitrocelulosa individuales se incuban con muestras de suero o plasma diluidos y controles. Si las muestras contienen anticuerpos frente al HTLV-I/II, dichos anticuerpos se unen a las proteínas del HTLV-I/II de las tiras. Las tiras se lavan para eliminar los productos no unidos, y los anticuerpos que se unen específicamente a las proteínas del HTLV se pueden visualizar mediante una serie de reacciones con fosfatasa alcalina y el sustrato BCIP/NBT. La sensibilidad de este método es suficiente como para detectar en el suero o el plasma cantidades ínfimas de anticuerpos frente al HTLV.

Procedimiento:

1. Utilizando unas pinzas y con sumo cuidado, extraiga del tubo la cantidad de TIRAS necesaria y coloque cada tira en su pocillo con el número hacia arriba. Incluya tiras para los controles reactivo fuerte, reactivo débil y no reactivo.
2. Añada 2 ml de TAMPÓN DE LAVADO DILUIDO a cada pocillo. **2 ml**
3. Incube las tiras durante al menos 5 minutos a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) en un plato basculante (velocidad 10 - 14 oscilaciones por minuto). Extraiga el tampón por aspiración. **5 minutos**
4. Añada 2 ml de TAMPÓN DE BLOTTING a cada pocillo. **2 ml**
5. Añada 20 µl de suero de los pacientes o de controles, según corresponda, en cada uno de los pocillos. **20 µl**
6. Cubra la bandeja con la tapa suministrada e incube durante 1 hora a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) en el plato basculante. **60 minutos**
7. Destape la bandeja con cuidado para evitar salpicaduras y el mezclado de las muestras. Incline la bandeja para aspirar la mezcla de los pocillos. Cambie las puntas del aspirador entre muestras para evitar la contaminación cruzada.
8. Lave 3 veces cada tira con 2 ml de TAMPÓN DE LAVADO DILUIDO, dejando que se empapen durante 5 minutos en el plato basculante entre los lavados. **3 x 2 ml**
9. Añada 2 ml de SOLUCIÓN DEL CONJUGADO DE TRABAJO a cada pocillo. **2 ml**

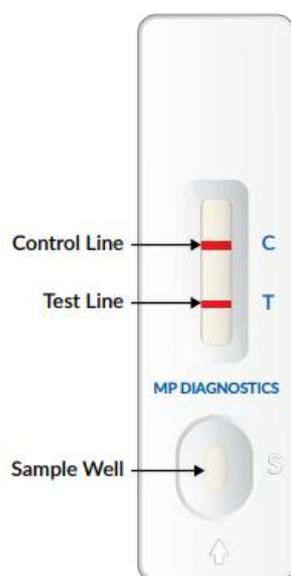
10. Cubra la bandeja e incube durante 1 hora a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) en el plato basculante. **60 minutos**
11. Aspire el CONJUGADO de los pocillos. Lave como en el paso 8. **3 x 2 ml**
12. Añada 2 ml de SOLUCIÓN SUSTRATO a cada pocillo. **2 ml**
13. Cubra la bandeja e incube durante 15 minutos en el plato basculante. **15 minutos**
14. Aspire el SUSTRATO y aclare las tiras un mínimo de tres veces con agua de calidad reactivo para detener la reacción. **3 x 2 ml**
15. Con unas pinzas, extraiga con cuidado las tiras y colóquelas sobre paños de papel. Cúbrelas con paños de papel y séquelas. Otra posibilidad es dejar que las tiras se sequen en los pocillos de la bandeja.
16. Coloque las tiras en una hoja de trabajo (papel blanco no absorbente). No aplique cinta adhesiva sobre las bandas reveladas. Observe las bandas (véase Interpretación de los resultados) y califique los resultados. Para el almacenamiento, mantenga las tiras en la oscuridad.

PATRÓN	INTERPRETACIÓN
1. Sin reactividad a las proteínas específicas del HTLV	SERONEGATIVA
2. Reactividad a GAG (p19 con o sin p24) y dos ENV (GD21 y rgp46-I)	SEROPOSITIVA para HTLV-I
3. Reactividad a GAG (p24 con o sin p19) y dos ENV (GD21 y rgp46-II)	SEROPOSITIVA para HTLV-II
4. Reactividad a GAG (p19 y p24) y ENV (GD21) - indica <u>SEROPOSITIVIDAD para HTLV-I</u> si p19 ≥ p24 - indica <u>SEROPOSITIVIDAD para HTLV-II</u> si p19 < p24	SEROPOSITIVA para HTLV*
5. Se detectan bandas específicas de HTLV, pero el patrón no cumple los criterios de seropositividad para HTLV-I, HTLV-II ni HTLV. Sin embargo, deben interpretarse como SERONEGATIVAS las muestras con los siguientes patrones de bandas dudosos: - Patrones dudosos del GAG del HTLV-I (HGIP, HTLV-I GAG indeterminate patterns) de Western-blot. Presencia de p19, p26, p28, p32, p36, p53, pero ausencia de p24 y de todas las proteínas ENV - Cualquier combinación de proteínas GAG (p19, p26, p28, p32, p36, p53), pero ausencia de p24 y de todas las proteínas ENV	DUDOSA**

Fuente: <https://www.mpbio.com/media/document/file/manual/dest/d/x/0/9/2/DX092019-ES-HTLV-Blot-2.4-CE-0711080->

Manual.pdf?srsIid=AfmBOop3WrSZobKRUzCe4as4Z950_0qQqNOPFmdZFc2vgX_bb8FeWPt3

Anexo 5. Dispositivo para la prueba rápida de ASSURE para HTLV-I/II



Fuente: https://www.mpbio.com/media/document/file/manual/dest/a/s/s/u/r/ASSURE_HTLV-I_II_Rapid_Test_Manual.pdf?srsltid=AfmBOorK8sI2ly7ZURcLPm0ZF47N-FYThgfzQ_DluN3s5lJTimfWMZlp