

Artículo Científico / Scientific Article

Prevalencia del virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) I/II en donantes de sangre

Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus HTLV I/II among Blood Donors

Paola Palma^{1*}, Jennifer M. Barrientos², María A. Posadas³, Paula Castellanos⁴

¹Banco de Sangre, Hospital General San Juan de Dios, ²Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, ³Distribuidora de Laboratorio y Equipo Institucional, S.A., ⁴Banco de Sangre, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: paola1palma@gmail.com

Recibido: 05 de Octubre 2016 / Revisión: 02 de Febrero 2017 / Aceptado: 18 de abril 2017

Resumen

La transmisión de infecciones por vía transfusional (sangre y derivados plasmáticos) es una complicación de gran importancia en relación con la morbilidad y mortalidad en receptores de sangre, lo que ha creado la necesidad de establecer estrategias de prevención que reduzcan o eliminen este riesgo. Como enfoque principal este estudio pretendió determinar la prevalencia del virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) I/II en donantes que acuden a un banco de sangre hospitalario, además de abordar de manera documental y experimental la importancia de la implementación de dicha prueba, durante el tamizaje rutinario para unidades de sangre. Se utilizó el inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) que detecta la presencia de anticuerpos contra antígenos del HTLV-I/II en el suero del donante y que se basa en la emisión de quimioluminiscencia. En el periodo de estudio se realizaron 650 pruebas que representan el 6.5% del total anual de donantes atendidos en un banco de sangre hospitalario. Los resultados indicaron que la prevalencia del HTLV I/II en esta muestra de donantes fue de 0.15%, con un intervalo de confianza del 95-99.5% [0.14, 0.29], sugiriendo que la inclusión de la determinación de HTLV I/II en las pruebas obligadas por la Ley de Servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, Decreto 87-97 de Guatemala es de importancia considerando los datos obtenidos y analizados.

Palabras claves: Banco de sangre, Retroviridae, tamizaje, luminiscencia, legislación

Abstract

The infections transmitted via blood transfusion (blood and plasma derivatives) are a complication of great importance in relation to morbidity and mortality in blood recipients, what has created the need to establish prevention strategies that reduce or eliminate this risk. The main focus of this study was to determine the prevalence of Human T-Lymphotropic Virus HTLV I/II among blood donors who attend a Hospital Blood Bank, in addition to addressing in a documental and experimental way, the importance of the implementation of this test during the routine screening of blood units. To this end, a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) was used to detect the presence of antibodies to HTLV-I/II in plasma from donors. In the study period, 650 samples were tested, representing 6.5% of total annual donors attending the Hospital Blood Bank. Results indicated that the prevalence of the Human T-Lymphotropic Virus HTLV I/II in this population was 0.15%, with the confidence interval of 95-99.5% [0.14, 0.29], suggesting that the inclusion of the determination of HTLV I/II in tests required by the Law of Services of Transfusion Medicine and Blood Banks, Decree 87-97 of Guatemala is of importance considering the data obtained and analyzed.

Keywords: Blood bank, blood donors, luminescence, Retroviridae, HTLV-I/II, diagnosis, legislation

Este material fue presentado en el 1er. Congreso Centroamericano y 2do. Nacional de Medicina Transfusional y Banco de Sangre, Guatemala, 2016.



Introducción

Durante la década de los setenta se describió por primera vez la existencia de la enzima transcriptasa reversa, la cual tiene un mecanismo de acción diferente a las polimerasas celulares, siendo capaz de sintetizar ácido desoxiribonucleico (ADN) a partir de ácido ribonucleico (ARN) (Baltimore, 1970). Desde entonces, se comenzó a investigar la presencia de retrovirus en humanos, búsqueda que culminó en 1980 cuando se aisló un virus de la familia *Retroviridae* en humanos, que se conoce como virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV I) a partir de un paciente norteamericano de raza negra que padecía un linfoma cutáneo de células T (Poiesz et al., 1980). El descubrimiento de la interleuquina-2 (IL-2) fue fundamental para este hallazgo ya que su empleo permitió mantener linfocitos humanos en cultivo y establecer líneas celulares humanas (Morgan, Ruscetti, & Gallo, 1976). Posteriormente en 1982 se aisló el virus linfotrópico de células T humanas tipo II (HTLV II), segundo retrovirus humano, aislado a partir de un paciente norteamericano que padecía una leucemia T atípica a tricoleucocitos (Kalyanaraman et al., 1982). Los virus HTLV están estructuralmente relacionados y presentan vías de transmisión similares al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Sin embargo, existen importantes diferencias en sus mecanismos replicativos, patogenia y en consecuencia en las enfermedades que causan en el ser humano (Gessain et al., 1985; Roucoux & Murphy, 2004).

Los HTLV I/II son considerados virus tipo C por su tropismo viral, el HTLV I infecta preferencialmente los linfocitos T CD4+ y el HTLV II preferencialmente los linfocitos T CD8+, aunque también pueden ser detectados en otros tipos celulares (células dendríticas, monocitos, macrófagos, fibroblastos o linfocitos B) (Journó & Mahieux, 2011; Lal, Owen, Rudolph, Dawson, & Prince, 1995). En cuanto al componente proteico de origen viral, éste está representado por un multímero de dos proteínas que son el producto del gen *env*, las glicoproteínas gp46 externa y la gp21 de transmembrana. La primera (gp46) es la que se adsorbe al receptor celular y tiene capacidad de inducir la síntesis de anticuerpos neutralizantes en el huésped infectado. La segunda (gp21), mantiene al complejo gp21-gp46 en la superficie del virión, y participaría en el proceso de fusión. La región inmunodominante de gp21 es 100% idéntica entre el genoma vírico del HTLV I y del HTLV II (Coffin et al., 1995). El HTLV I/II se transmite de

madre a hijo, por contacto sexual y por vía parenteral (Weber, Hunsamann, Stevens, & Fleming, 1992).

El diagnóstico se hace al demostrar la presencia de anticuerpos o antígenos por Elisa, Western Blot (WB), inmunofluorescencia, radioinmunoprecipitación, neutralización o inhibición del sincitio. Otras pruebas son hibridación *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa. Hecho el diagnóstico se procede la cuantificación de linfocitos CD4 y CD8 y su relación, carga viral y determinación de genotipo (Cabello, 2007). En los casos indeterminados o HTLV sin tipificar por WB, se recomienda realizar una reacción en cadena de la polimerasa anidada (n-PCR) para confirmar la infección. En los últimos años, se ha implementado la cuantificación de la carga proviral (CPV) de HTLV I/II a partir de células de pacientes infectados utilizando la técnica de PCR en tiempo real (RT-PCR). Algunos estudios sugieren que la determinación de la CPV podría ser un indicador del curso de la infección en portadores asintomáticos para evaluar la propensión al desarrollo de las patologías asociadas a la infección por HTLV I (Tamegão-Lopes, Rezende, Maradei-Pereira, & Rodrigues, 2006).

El HTLV I se relaciona con una hemopatía maligna denominada leucemia de células T del adulto (ATL) y desarrolla también una mielopatía subaguda llamada paraparesia espástica tropical (PET) o mielopatía asociada al HTLV I (MAH). Las enfermedades asociadas al HTLV I pueden ser clasificadas en tres categorías: enfermedades neoplásicas (leucemias/linfoma), síndromes inflamatorios (mielopatías, uveítis, polimiositis) e infecciones oportunistas (hiperinfeción por *Strongyloides*, *stercoralis* y dermatitis infecciosa en niños), por otro lado el HTLV II no suele causar ninguna enfermedad, pero se presume que está ligado a la leucemia de células peludas (Bruce Alberts, 2002; Van Dooren et al., 2004).

Para la mayoría de personas adultas, la infección por HTLV tiene un desenlace fatal. Este retrovirus oncógeno ha desarrollado mecanismos sutiles que hacen que el virus pueda hospedarse en el organismo sin causar mayores daños, pero conservando la capacidad de ser transmitido por un donante en el momento de la transfusión sanguínea, ya que su naturaleza vírica le permite sobrevivir aún después de ser extraído del hospedero. La seroprevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres. En donantes de sangre de diferentes países del mundo se reportan cifras de prevalencia que oscilan de 0.01% a 0.07% en áreas no endémicas y de 1 al 30 % en poblaciones vulnerables

según el grupo y la región estudiada (Manns, Hisada, & Grenade, 1999; Taylor, 1999).

En Guatemala el decreto 87-97, *Ley de Servicios de Medicina Transfusional y Bancos de sangre* (1997) establece en sus artículos 15 y 20 lo siguiente:

Artículo 15: De las pruebas de sangre. Toda donación de sangre para uso de los seres humanos con fines terapéuticos u otros, deberá ser sometida a pruebas de análisis para certificar su calidad de acuerdo con lo establecido en el reglamento que regirá a los servicios de medicina transfusional y bancos de sangre.

Artículo 20: De las pruebas de sangre. No podrán practicarse transfusiones sin haberse efectuado previamente las pruebas de compatibilidad entre la sangre del donante y la del receptor, además de las pruebas siguientes: para detectar sífilis, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Chagas, hepatitis B (Antígeno de superficie) y hepatitis C (p.2).

La mayoría de los bancos de sangre en Guatemala se remiten casi en su totalidad a siete pruebas pre transfusionales, en donde además de las antes mencionadas, se encuentran citomegalovirus (CMV) IgM, anticuerpos contra el antígeno central o “core” de la hepatitis B (Anti-HBc), sin incluir la determinación de HTLV I/II, por lo que es necesario profundizar y ampliar la información sobre este virus que es parte del esquema de pruebas de tamizaje obligatorias para unidades de sangre de varios países americanos que muestran prevalencias aun menores que la establecida en este estudio, entre ellos se encuentran: Argentina (0.2), Costa Rica (0.29), Ecuador (0.02), Honduras (0.31), Panamá (0.5), Paraguay (0.16), Perú (0.98), República Dominicana (0.24), Uruguay (0.07), Estados Unidos (0.05), Chile (0.12), Venezuela (0.15), Brasil (0.19) y Colombia (0.29) (Kaidarova & Murphy, 2011; Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2015). La infección por estos virus es endémica en el Japón, el Caribe, algunas zonas de África y Centro y Sur América (Gessain et al., 1985).

Debido a que Guatemala no cuenta con estudios sobre la prevalencia de HTLV I/II, el objetivo de este estudio fue el de establecer la prevalencia de HTLV I/II en donadores del Banco de Sangre del Hospital General de Accidentes “Ceibal” del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social ubicado en la zona 4 de Mixco, Guatemala y el de documentar la importancia de la implementación rutinaria de esta prueba para tamizaje.

Materiales y métodos

Diseño de la investigación y población estudiada

El diseño del estudio es de corte transversal. La población en estudio es la cantidad total anual de donantes equivalente a 10,000, la muestra ajustada al 21% de pérdidas es de 650 donantes. Los candidatos a la donación de sangre fueron sometidos al proceso de selección de rutina, a través de una entrevista para el conocimiento de su historial clínico y un examen físico que comprende la medición de la temperatura corporal y presión arterial, por parte del equipo de investigación.

Criterios de inclusión y exclusión

Se seleccionaron para el estudio todos aquellos individuos que cumplieron con los requisitos establecidos por el decreto 87-97, como los son: edad (18-55 años), peso corporal mayor a 110 libras, no estar enfermo al momento de la donación y no tener factores de riesgo como infecciones, contactos sexuales de riesgo, uso de drogas, transfusiones recientes; en el caso de mujeres, no estar o haber estado embarazada en los últimos 6 meses y no estar en periodo de lactancia.

Aspectos bioéticos

Fue asegurado en todo momento el respeto por la protección de los derechos y privacidad de los donantes, con el fin de mantener la confidencialidad como uno de los valores éticos principales en la práctica clínica. Este trabajo se considera una investigación sin riesgo ya que la salud de los sujetos de estudio no sufre ningún peligro en el transcurso del mismo; además, el uso de la información secundaria tuvo presentes las consideraciones impuestas en el consentimiento informado presentado al momento del interrogatorio, donde se establecen normas para el manejo de la sangre en la cual se considera que la misma puede ser utilizada por el equipo de salud, así mismo cada individuo en la entrevista de selección del donante autoriza con su firma el uso de la información para fines de detección de las infecciones que fueran necesarias.

Recolección de datos

Para la recolección de datos se analizaron las entrevistas de todos los donantes seleccionados y se elaboró un formulario con los datos demográficos considerados necesarios para el estudio.

Metodología para el análisis de anticuerpos contra HTLV I/II

Se realizó detección cualitativa de anticuerpos contra el virus HTLV I/II en suero mediante la técnica de inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscente (CMIA), basada en la quimioluminiscencia, la cual emplea como fase sólida, micropartículas paramagnéticas recubiertas de HTLV-I/HTLV-II marcados con acridinio, los anticuerpos presentes en la muestra se unen a las micropartículas y la reacción quimioluminiscente resultante es medida en unidades relativas de luz (URL). Para el tamizaje se utilizó el inmunoensayo Architect (rHTLV-I/II), que tiene una especificidad $\geq 99.5\%$ y con una sensibilidad de 100% y un intervalo de confianza de 95% , dadas estas características específicas del funcionamiento de la prueba nos demuestra que es una prueba precisa y exacta ya que existe una relación directamente proporcional entre el anticuerpo anti-HTLV-I/HTLV-II presente en la muestra y las URL detectadas. El procedimiento de la prueba se desarrolló de la siguiente manera: se analizó un total de 650 muestras de suero, recolectando 100 en el transcurso de una semana, las muestras recolectadas fueron procesadas cada quince días, debido al uso de controles de calidad; antes de ser analizadas estas muestras se almacenaron en un congelador a temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se usaron tubos de recogida para suero para el ensayo. Se realizó una calibración y controles de calidad antes de realizar los ensayos.

Métodos estadísticos

Para el análisis estadístico los datos fueron estudiados utilizando Microsoft Excel® 2010. Se calculó la prevalencia de reactividad para HTLV I/II, con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC 95%) y las variables fueron expresadas como frecuencias absolutas y porcentaje (lugar de procedencia, género y edad) (Tabla 1).

Resultados

Se determinó la prevalencia de HTLV I/II en 650 donantes que acuden a un Banco de Sangre de un hospital, usando un ensayo de CMIA para (detección de anticuerpos) sobre 650 donantes provenientes de los distintos puntos del país, que acudieron de marzo-abril del 2016, de los cuales el 42.55% estaba comprendido en el rango de edades de 18 a 28 años, el 70.62% de la muestra pertenecía al género masculino y el mayor número de donantes provenía del departamento de Guatemala representado el 51.85% , sucedido por Escuintla con un 20.77% (Tabla 1).

Se encontró un único caso positivo de HTLV I/II que correspondió a una prevalencia de 0.15% IC 95% [0.14, 0.29].

Discusión

La presencia de anticuerpos del virus fue determinante para justificar la necesidad de contar con esta prueba en los servicios de banco de sangre del país. Al estimar la prevalencia de HTLV I/II en una población de bajo riesgo, como lo es la de donadores de banco de sangre, los resultados fueron los esperados según los reportados por Organización Panamericana de la Salud para el tamizaje de este virus en otros países, al igual que si se hubiera realizado en mujeres embarazadas; por otro lado, al tratarse con poblaciones de alto riesgo como los usuarios de drogas inyectables, trabajadores sexuales y hombres que tienen sexo con hombres; la prevalencia en estos casos hubiera sido mayor a la resultante. De tal forma, los 650 donantes investigados representan un 6.5% del total anual de donantes atendidos en el banco de sangre hospitalario, y considerando que el único caso positivo encontrado representa una prevalencia de 0.15% , este hallazgo constituye valor a tomar en cuenta, ya que en Honduras uno de los países fronterizos a Guatemala, donde esta implementada por ley la prueba de HTLV I/II, la prevalencia es de 0.14% (Lorenzana, Vinelli, & Parham, 2004).

Los bancos de sangre del país y el Programa Nacional de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, que es el mayor ente regulador de bancos de sangre, utilizan en su mayoría para realizar sus pruebas de tamizaje, el CMIA, de acuerdo a datos proporcionados por los mismos. Debido a la naturaleza del método y a que es utilizado actualmente por el Programa Nacional de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre de Guatemala, este se aplicó como metodología para la

Tabla 1
Variables de la población en estudio

Variable	n	%	
Edad	18 - 28	280	42.55
	29 - 39	231	35.11
	40 - 50	114	17.33
	51 - 55	25	3.80
Género	Femenino	191	29.38
	Masculino	459	70.62
Lugar de procedencia	Alta Verapaz	4	0.62
	Baja Verapaz	2	0.31
	Chimaltenango	29	4.46
	Chiquimula	1	0.15
	El Progreso	4	0.62
	Escuintla	135	20.77
	Guatemala	337	51.85
	Izabal	6	0.92
	Jalapa	6	0.92
	Jutiapa	9	1.38
	No indica	2	0.31
	Petén	3	0.46
	Quetzaltenango	7	1.08
	Quiché	3	0.46
	Retalhuleu	3	0.46
	Sacatepéquez	59	9.08
	San Marcos	3	0.46
	Santa Rosa	14	2.15
	Sololá	2	0.31
	Suchitepéquez	7	1.08
Totonicapán	2	0.31	
Zacapa	12	1.85	

investigación. En cuanto al caso positivo encontrado, este forma parte de los 51.85% de donantes de sangre que provienen del departamento de Guatemala, un área no endémica (OPS, 2015) para la infección de HTLV I/II. Por su género masculino, este representa al 70.62% de la muestra estudiada (Tabla 1); por otra parte este donante fue calificado como un donante idóneo después

de haber sido entrevistado, por lo que como es indicado donó sangre que pudo haber sido transfundida si la prueba de HTLV I/II no se hubiera realizado en nuestro país, por lo que toma aún más relevancia el caso, dado que las pruebas de tamizaje reglamentarias VIH, HBs Ag, VHC, *Treponema pallidum* y *Trypanosoma cruzi*, además de Anti-HBc fueron negativas.

Este único caso es importante debido a que el donador es una persona asintomática, lo que representa un potencial foco infeccioso para las personas en zonas aledañas a su comunidad estimándose de gran valor para el banco de sangre hospitalario por la gran afluencia de donantes provenientes del departamento de Guatemala y podría aumentar los casos de HTLV I/II si no se controla de alguna forma esta situación. Para el Sistema de Salud Nacional el mantener un tratamiento para las patologías asociadas y mejorar la calidad de vida de un paciente infectado con HTLV I/II es un costo alto que no está en condiciones de pagar debido a la crisis hospitalaria que se afronta actualmente en nuestro país. Se espera que para el 2017, fecha en la que se publicará el informe de suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y del Caribe 2015-2016, por parte de OPS, Guatemala forme parte de los países que oficialmente proporcionen datos sobre la prevalencia de HTLV I/II, ya que nuestro país se ha caracterizado por mantenerse a la vanguardia en los métodos de diagnóstico infeccioso.

Agradecimientos

Damos las gracias Abbott Diagnostics por el financiamiento de este estudio, así mismo a Marilyn Franco representante de esta compañía por su soporte y asesoría científica al igual que a Lucy Gómez, Renata Moreira y Jorge Luis Gutiérrez por el apoyo brindado a esta investigación. Al personal que labora en el Banco de Sangre hospitalario que nos abrió las puertas y cooperó con nosotros en todo momento para realizar esta investigación.

Referencias

- Baltimore, D. (1970). RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature*, 226(5252), 1209-1211.
- Coffin, J. M., Essex, M., Gallo, R., Graf, T. M., Hinuma, Y., Hunter, E., ... Varmus H. (1995). Family

- Retroviridae. En *Virus Taxonomy Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 193-204.
- Gessain, A., Barin, F., Vernant, J. C., Gout, O., Maurs, L., Calender, A., & de Thé, G. (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*, 326(8452), 407-410. doi: [10.016/S0140-6736\(85\)92734-4](https://doi.org/10.016/S0140-6736(85)92734-4)
- Journo, C. & Mahieux, R. (2011). HTLV-1 and innate immunity. *Viruses*, 3(12), 1374-1394. doi: [10.3390/v3081374](https://doi.org/10.3390/v3081374)
- Kaidarova, Z., & Murphy, E. (2011). HTLV-I and – II seroprevalence among United States blood donors, 2000-2009. *Retrovirology*, 8(Suppl 1), A74.
- Kalyanaraman, V., Sarngadharan, M., Robert-Guroff, M., Miyoshi, I., Golde, D., & Gallo, R. (1982). A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*, 218(4572), 571-573. doi: [10.1126/science.6981847](https://doi.org/10.1126/science.6981847)
- Lal, R. B., Owen, S. M., Rudolph, D.L., Dawson, C., & Prince, H. (1995). In vivo cellular tropism of human T-lymphotropic virus type II is not restricted to CD8+ cells. *Virology*, 210(2), 441-447. doi: [10.1006/viro.1995.1360](https://doi.org/10.1006/viro.1995.1360)
- Lorenzana, I., Vinelli, E., & Parham, L. (2004). Prevalencia de HTLV-I/HTLV-II en donantes de Sangre de la Cruz Roja Hondureña, determinado por PCR. *Revista Médica Hondureña*, 72(1), 3-9.
- Manns, A., Hisada, M., & Grenade, L. (1999). Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*, 353(9168), 1951-1958. doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)09460-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09460-4)
- Morgan, D., Ruscetti, F., & Gallo, R. (1976). Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science*, 193(4257), 1007-1008.
- Organización Panamericana de la Salud. (2015). *Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y el Caribe 2012 y 2013*. Washington, DC: Autor.
- Poiesz, B., Ruscetti, F., Gazdar, A., Bunn, P., Minna, J., & Gallo, R. (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(12), 7415-7419.
- Roucoux, D. F., & Murphy, E. L. (2004). The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS, Reviews*, 6(3), 144-154.
- Tamegão-Lopes, B. P., Rezende, P. R., Maradei-Pereira, L. M., & Rodrigues, J. A. (2006). HTLV-1 and HTLV-2 proviral load: A simple method using quantitative real-time PCR. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39(6), 548-552.
- Taylor, G. (1999). The epidemiology and clinical impact of HTLV infections in Europe. *AIDS Reviews*, 1, 195-204
- Van Dooren, S., Shanmugam, V., Bhullar, V., Parekh, B., Vandamme, A.-M, Heneine, W., & Switzer, W. M. (2004). Identification in gelada baboons (*Theropithecus gelada*) of a distinct simian T-cell lymphotropic virus type 3 with a broad range of Western blot reactivity. *Journal of General Virology*, 85, 507-519. doi: [10.1099/vir.0.19630-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.19630-0)
- Weber, T., Hunsamann, G., Stevens, W., & Fleming, A. (1992). Human retroviruses. *Baillière's Clinical Haematology*, 5(2), 273-314.