



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA LOS VIRUS HTLV-I/II EN
PACIENTES LEUCÉMICOS DEL SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL
UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”.
CUMANÁ, ESTADO SUCRE
(Modalidad: Investigación)

JORZY DEL VALLE CEDEÑO MARÍN

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2009

SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA LOS VIRUS HTLV-I/II EN
PACIENTES LEUCÉMICOS DEL SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL
UNIVERSITARIO "ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ".
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

APROBADO POR:



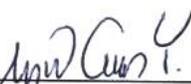
Prof. Antonio Maldonado
Asesor Académico



Lcdo. Oswaldo Tovar
Asesor Asistencial



Jurado



Jurado

INDICE

| | |
|---|-----|
| DEDICATORIA | IV |
| AGRADECIMIENTO | V |
| LISTA DE TABLAS | VII |
| RESUMEN | IX |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| METODOLOGÍA | 8 |
| Población | 8 |
| Extracción y almacenamiento de las muestras | 8 |
| Determinación de anticuerpos totales (IgM e IgG) contra el HTLV I/II..... | 9 |
| Preparación de la solución de lavado..... | 11 |
| Análisis de datos | 11 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 12 |
| CONCLUSIONES | 29 |
| RECOMENDACIONES..... | 30 |
| BIBLIOGRAFÍA | 32 |
| ANEXOS | 40 |

DEDICATORIA

A:

Mi DIOS TODOPODEROSO por ayudarme en todo momento.

Mi madre Griselia Marín, por brindarme su cariño y enseñarme que todo lo que se realiza con esfuerzo y paciencia puede ser alcanzado.

Mi padre Jesús Cedeño por todo su apoyo y paciencia en este largo camino.

Mi hermana América Cedeño por estar presente en los momentos que más necesité de su apoyo y cariño.

Mi novio Luis Carlos Velásquez, quien con su cariño, apoyo y comprensión fue pilar fundamental para la culminación de mi carrera.

Mis tíos Onelia, Rafael y Zuleima Cedeño por ser ese respaldo y ayuda incondicional en los momentos más difíciles

Mi abuela América de Cedeño quien siempre fue aquella estrellita del cielo que iluminó mi carrera.

Mi amiga incondicional María Rivas por brindarme el mayor de los regalos: su amistad.

Mi compañera y amiga de estudio Jossie Fajardo Cedeño por estar presente en los momentos que mas requerí de su ayuda y gracias a ella fue posible la realización de este proyecto.

AGRADECIMIENTO

A:

Mis asesores, profesor Antonio Maldonado y Lcdo. Oswaldo Tovar, gracias por ayudarme en el desarrollo de este trabajo, brindarme su amistad y apoyo.

Los Lcdos. Nelson Malavé y Pablo Malavé por confiar en mí en todo momento y brindarme su apoyo incondicional.

La Doctora María Marval, por haberme abierto las puertas en el banco de sangre y contribuido desinteresadamente en la realización de este trabajo de investigación.

El personal de laboratorio del Banco de Sangre del hospital de Cumaná (Leída Córdova, Zaida Guevara, Iris Salazar y la Lcda. Maritza Borges), por permitirme desarrollar esta investigación.

El personal de la consulta de Hematología del hospital de Cumaná (Mildreth Vallera, Alcira Frontado, Reina Fernández, Maigualida Figueroa y a las Dras Chelita Hernández y Rosse Marzuca), por darme su apoyo y amistad.

El personal del laboratorio general del hospital de Cumaná (los Lcdos. Aniuska Villegas, Juan Linares y Mariangel Velásquez) por su colaboración brindada durante la realización de este trabajo.

Los profesores Fernando Castro, Yoleida Rodríguez y Natacha Gil por ayudarme en los momentos que más necesite de su ayuda y colaboración.

Claunis Mata, Martha Méndez, Ana Figueroa, Mari Sabina Orea, Hildelen Álvarez, Andreina Guzmán, María Antonieta Angiolillo, Aura Martínez, Rosaura

Martínez, Héctor Granado, Lisa Millán, Nancy Bravo, Rosimir Cabeza, Jesús Ortiz, Alexander Ortiz, Rosangeles Villafranca, Adriana Maza, Adriana Rodríguez y Jhoana Rodríguez por el apoyo y la amistad brindada a lo largo de este proyecto y de mi carrera.

Todas aquellas personas y amistades que aunque no los nombro de una u otra forma ayudaron para llevar a cabo este trabajo y la finalización de mi carrera.

A todos GRACIAS!

LISTA DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según la edad en pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008..... | 13 |
| Tabla 2. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el tipo de población en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008..... | 15 |
| Tabla 3. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el sexo en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008..... | 17 |
| Tabla 4. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según la inclinación sexual en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008..... | 17 |
| Tabla 5. Distribución porcentual del HTLV-I/II, en pacientes leucémicos transfundidos o no. Consulta de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008..... | 18 |
| Tabla 6. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el grado de instrucción académica en los pacientes leucémicos. Consulta de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008..... | 20 |
| Tabla 7. Distribución porcentual del HTLV-I/II, en cuanto al uso de tratamiento quimioterapéutico en los pacientes leucémicos. Consulta de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008 | 22 |
| Tabla 8. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el tipo de leucemia en los pacientes estudiados. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital | |

| | |
|--|----|
| Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008..... | 24 |
| Tabla 9. Distribución porcentual del HTLV-I/II, de acuerdo a las manifestaciones clínicas en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008..... | 26 |
| Tabla 10 Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el LDH y el calcio en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008..... | 28 |

RESUMEN

Se evaluó la seroprevalencia de los virus linfotrópicos de células T (HTLV- I/II) en un total de 80 pacientes leucémicos, con edades comprendidas entre los 10-90 años, de ambos sexos que accedieron de forma voluntaria a participar en la investigación, procedentes de la consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre, durante el periodo Mayo 2007- Mayo 2008. A cada paciente se le aplicó una encuesta y se les extrajo una muestra de sangre para determinar la presencia de anticuerpos (IgM e IgG) anti-HTLV-I/II mediante el análisis de inmunoensayo indirecto (ELISA). Los resultados evidenciaron la presencia de anticuerpos anti-HTLV-I/II en tres pacientes, lo cual representó una prevalencia de la infección del 3,75%. Los individuos infectados con HTLV-I/II leucémicos se ubicaron: Dos entre los 31 y 50 años de edad, pertenecientes al sexo masculino y con hepatomegalia, todos con hábitos heterosexuales; que habían recibido transfusiones sanguíneas y tratamiento quimioterapéutico para el momento del estudio, además dos pertenecían a la población mestiza y uno a la india, y en su mayoría con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA). Las características más frecuentes entre los individuos leucémicos evaluados comprendieron: edad entre los 51-70 años 33 (41,25%), predominio del sexo masculino 50 (62,50%), población mestiza 35 (43,75%), conducta heterosexual 76 (95,00%), educación básica 55 (68,75%) y la mayoría 47 (58,75%) estaban bajo tratamiento quimioterapéutico y habían recibido transfusiones sanguíneas 45 (56,25), y por consiguiente la leucemia linfocítica aguda fue la de mayor predominio en estos pacientes 30 (37,50%). La prevalencia de la infección por HTLV-I/II en pacientes leucémicos encontrada en este estudio del 3,75%, podría indicar que esta infección se considere un factor de morbilidad importante, que puede acarrear daños severos en la sangre.

INTRODUCCIÓN

Los virus linfotrópicos de células T tipo I/II fueron los primeros retrovirus identificados en seres humanos. Poiesz *et al.* (1980) aislaron por primera vez un retrovirus con tropismo para células T humanas, en un hombre de 28 años con linfoma de células T, al que llamaron virus linfotrópico de células T humana de tipo I (HTLV-I), este fue el primer retrovirus humano en ser aislado y asociado a una enfermedad maligna en humanos, llamada leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA). Hinuma *et al.* (1981), en Japón, aislaron el mismo virus, pero lo llamaron en ese momento virus de la leucemia T tipo adulto (ATLV) en pacientes con leucemia de células T. Kalyanaraman *et al.* (1982) aislaron por primera vez el HTLV-II a partir de una línea celular de un bazo, procedente de un paciente que había sido diagnosticado de tricoleucemia en una forma variante T, señalando que era un virus relacionado con HTLV-I, pero con una entidad distinta a él. Estos virus a pesar que fueron identificados hace más de dos décadas, quedaron “olvidados”, dejando atrás sus investigaciones y enfoques terapéuticos, y se dedicaron al estudio del virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) durante los últimos años (Castillo *et al.*, 2000).

Los virus linfotrópicos de células T humanas I y II, pertenecen a la familia Retroviridae, subfamilia Oncovirinae (Murphy, 1995). Ambos virus están relacionados entre sí, el HTLV-II tiene, al menos, 60% de homología en las secuencias de nucleótidos del HTLV-I. Además favorecen una respuesta inmune similar en los humanos infectados (Wong - Staal y Gallo, 1985).

Su material genético está constituido por dos moléculas idénticas de ARN de cadena simple y de polaridad positiva, que contienen una enzima transcriptasa reversa (TR) que permite la síntesis del ADN a partir del genoma vírico tras la infección de la célula huésped (Carballal y Oubiña, 1996). Su genoma viral contiene tres tipos de genes principales: *gag*, que codifican las proteínas estructurales del “core” viral p15, p19, p24; *pol*, que codifican para transcriptasa reversa, p96 y *env*, que codifican glicoproteínas de la envoltura gp21 y gp46. Además posee una región adicional en el genoma, que codifica a las proteínas reguladoras *tax* y *rex*, producto de los genes *tax* y *rex* respectivamente, los cuales son fundamentales para la replicación viral, así como para la proliferación y transformación neoplásica de los linfocitos TCD4+ (IARC., 1996a).

El HTLV-I, descrito por Poiesz *et al.* (1980), aparentemente tiene tropismo primario para las células TCD4+ (Lusso *et al.*, 1990) y el HTLV-II, descrito por Kalyaranaman *et al.* (1982), tiene tropismo para los linfocitos TCD4+ y TCD8+. Sin embargo, reportes más recientes señalan que el HTLV-I infecta por igual células TCD4+ y TCD8+ (Vrieling y Reesink, 2004). Los anticuerpos contra ambos virus muestran fuerte reactividad cruzada con lisados virales de uno u otro tipo de HTLV y están asociados a enfermedades malignas de las células T (Okochi *et al.*, 1994).

Durante las etapas tempranas de la infección, el HTLV I/II afecta sólo a un pequeño número de células T y se replica a través de la producción de una copia del ADN de doble cadena denominada provirus, producto de una de las cadenas de ARN la cual es transcrita a ADN por medio de la TR. Este ADN proviral se integra al azar dentro del ADN de las células infectadas, una vez que ha entrado en la célula puede permanecer por largo tiempo integrado a su ADN en forma silente e iniciar su replicación para producir los nuevos ARN virales, utilizando la energía y otros elementos de la célula invadida (Toro *et al.*, 2002). En un momento dado surge una clona de células transformadas, donde, la transformación es el resultado de la expresión continua del gen vírico *tax*, que activa la transcripción, además puede activar la expresión de uno o más genes virales, los cuales, estimulan a los promotores de la IL-2, asimismo a medida que aumentan las concentraciones de *tax*, se sigue activando la transcripción génica viral, produciéndose más ARN virales (Coffin, 1991; Gasmi *et al.*, 1997), que por lo general producen la inmortalización de los linfocitos infectados, generando una replicación descontrolada de los mismos, y por lo tanto una linfoproliferación (Poiesz *et al.*, 1980).

A semejanza de otros virus con potencial oncogénico, la infección viral precede al desarrollo de la leucemia por largos periodos de incubación, además de que solo un pequeño porcentaje de personas infectadas desarrollan la leucemia, esto hace suponer que en el lapso se producen alteraciones en el ADN celular, producto de la acumulación de mutaciones, que junto con la infección viral dan origen a la aparición de células malignas. Por lo tanto, la participación más relevante del HTLV-I/II en el desarrollo de las leucemias de células T, corresponde a la expansión del conjunto de linfocitos en replicación que por adquisición de mutaciones se hacen malignos (Collier y Oxford, 2000).

El papel directo o indirecto de estos retrovirus en el desarrollo de neoplasias hematológicas había

sido intuido desde principios del siglo XX sobre la base de modelos en animales, pero fue hasta finales del siglo XX cuando se demostró de una forma concluyente la implicación causal de los virus linfotrópicos de células T, en el desarrollo de determinados tipos de leucemias en el ser humano (IARC, 1996b).

La leucemia es una enfermedad de la sangre de tipo canceroso, que afecta a la médula ósea y a otros órganos hematopoyéticos, y se caracteriza por el aumento incontrolado de células inmaduras, y por lo tanto malignas e inútiles para nuestro organismo, denominadas leucoblastos o blastos, estas células invaden progresivamente la médula ósea e interfieren negativamente en la generación de células sanguíneas normales, con lo que éstas van desapareciendo del organismo y las funciones que normalmente realizan no se llevan a cabo. No es bien conocida la causa por la que una leucemia se genera; sin embargo, existen circunstancias tales como la exposición a ciertos virus, a factores ambientales, a sustancias químicas y a diferentes infecciones que se han asociado con los daños al sistema inmunológico; pero se ha establecido que ciertos virus como el HTLV, así como genes oncogénicos, son potencialmente productores en determinados individuos de algunos de los tipos de enfermedades malignas de la sangre (Ruiz y San Miguel, 1996).

Estudios seroepidemiológicos, realizados en la población nipona, demostraron que la presencia de leucemia está asociada al HTLV-I (Manns y Blattner, 1991), por lo que el virus linfotrópico de la célula T humana tipo I (HTLV-I), es el agente causal de un tipo característico de leucemia/linfoma en humanos, llamada leucemia linfoma T del adulto (LLTA). Asimismo, el HTLV-I se halla involucrado en el desarrollo de una variedad de patologías inflamatorias tales como: la paraparesia espástica tropical (PET), uveítis, artritis, polimiositis, dermatitis entre otros, las cuales probablemente tienen una base inmune, ya que produce cierto grado de inmunodeficiencia debido al deterioro funcional que ocasiona en los linfocitos que afecta (IARC, 1996b).

La LLTA es una enfermedad linfoproliferativa maligna de los linfocitos TCD4⁺ maduros infectados con el virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I), que podría catalogarse dentro de los síndromes linfoma/leucemia o linfomas T con expresión leucémica. Los individuos infectados desarrollan anticuerpos contra el virus y se convierten en portadores de por vida, con un riesgo del 0,1-5% de desarrollar alguna de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La LLTA ocurre con más

prevalencia en personas de 30 a 50 años y es más predominante en mujeres (USPHS, 1993a).

De acuerdo a las manifestaciones clínicas del LLTA se distinguen dos tipos: la forma leucémica (75% de los casos), que incluye aguda (65%), crónica y latentes (10%) y la forma linfoma sin expresión leucémica (25%) (Matutes y Catovsky, 1992). En la forma aguda, se presentan células pleomórficas de estirpe T madura, manifestaciones leucémicas, linfadenopatías y frecuente compromiso cutáneo, organomegalia e hipercalcemia, su pronóstico es pobre, ya que tienen una sobrevida de 6-12 meses. En la forma crónica, ocurre una linfocitosis absoluta con más de 5% de linfocitos T malignos en sangre periférica. Puede presentarse linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, lesiones en piel y pulmón. Calcio normal y LDH hasta 2 veces por encima del valor normal superior. En la forma latente, el recuento de linfocitos es normal y puede presentar 5% o más linfocitos malignos en sangre periférica, puede haber lesiones cutáneas, ausencia de linfadenopatías, compromiso visceral y óseo, calcemia normal, LDH no mayor de 1,5 veces el valor normal. Las formas crónica y latente tienen un curso más indolente, la tasa de sobrevida es de 2 a 5 años respectivamente y la forma linfoma sin expresión leucémica, el cual, se caracteriza por presentar linfadenopatías histológicamente comprobada, ausencia de linfocitosis y menos del 1% de linfocitos anormales en sangre periférica (Shimomaya, 1991a).

La mayoría de los casos de leucemias son del tipo agudo de curso agresivo, cuyos pacientes mueren dentro del año siguiente al diagnóstico y se caracterizan por la presencia de adenopatías en un 77 a un 86% de los casos, hepatomegalia (47-72%), esplenomegalia (25-52%) y lesiones en la piel (49-53%). Los leucocitos varían entre 10 y 500 x 10⁹/l, con la presencia de células pleomórficas de estirpe T madura. Los valores de lactato deshidrogenasa (LDH) y calcio se encuentran elevados con frecuencia y son considerados factores de mal pronóstico (Blank, 1992; Soriano y Heredia, 1994).

La transmisión del HTLV-I se produce por diferentes vías; la vertical, la cual incluye todas las formas de transmisión de la madre al niño, bien sea durante el embarazo, en el parto o a través de la lactancia materna, aunque la lactancia materna es la forma predominante de transmisión de madre a hijo, ya que del 15-20% de los niños nacidos de madres seropositivas adquirieron la infección a través de la lactancia, por medio de linfocitos infectados transferidos a través de la leche materna (Wiktor *et al.*, 1993), la horizontal que incluye la infección adquirida por transfusiones sanguíneas de personas seropositivas que podrían transmitir la infección a partir de una a dos unidades de sangre positiva para el

virus, infectando aproximadamente entre el 20 y el 60% de los receptores (USPHS, 1993b), por contacto sexual, entre parejas infectadas que no usan protección, la transmisión es mucho más eficiente del hombre hacia la mujer en un 61% y es detectado en semen o secreciones cervicales de personas seropositivas, el cual, ha sido considerado como el principal mecanismo de transmisión, ya que el semen contiene células mononucleares infectadas con el virus (Aboulaflia, 1995) y por compartir jeringas de personas drogadictas, a través de la inoculación de células infectadas localizadas en las agujas compartidas, cuya seroprevalencia varía entre el 0,4- 53% (Manns y Blattner, 1991; Hino *et al.*, 1997).

Diferentes estudios seroepidemiológicos han permitido establecer que el HTLV-I es endémico en el suroeste de Japón, sureste de los Estados Unidos, en Melanesia, en ciertas regiones de África, Sur América y especialmente en la cuenca del Caribe (USPHS, 1993a). En 1996, la agencia internacional de investigación sobre el cáncer estimó que posiblemente existían entre 15 y 20 millones de infectados en todo el mundo, aunque esta cifra debe ser mayor actualmente. La seroprevalencia aumenta con la edad y en los grupos de mayores de edad la prevalencia generalmente es mayor en mujeres que en hombres (IARC, 1996a).

Hasta hace poco, no había suficiente información acerca de la seroepidemiología o modo de transmisión del HTLV-II, principalmente porque no existían pruebas serológicas para diferenciar el HTLV-I del HTLV-II. Sin embargo hoy se sabe que el HTLV-II es más prevalente en un 80% de seropositividad entre los consumidores de drogas intravenosas en los Estados Unidos y Europa (Lee *et al.*, 1990 y Zella *et al.*, 1990). La infección con HTLV-II, aparentemente, es endémica en poblaciones Amerindias de América del Sur y Central, en las que se ha observado una prevalencia mucho más alta de anticuerpos anti-HTLV-I/II, lo que contrasta fuertemente con lo reportado en los estudios e investigaciones hechas en otro tipo de poblaciones (Khabbaz *et al.*, 1992). Aún cuando su papel en la patología humana todavía no está bien definido, se han descrito ciertos procesos neurológicos, dermatológicos y hematológicos ligados a esta infección y se calcula que en el mundo hay de 11 a 20 millones de personas infectadas con HTLV-II. (Rosenblatt *et al.*, 1986). En Latinoamérica, con una población de 359 millones, se supone que existe de 3,7 a 7,4 millones de infectados con HTLV-I/II, y entre 1% y 2% como tasa de infección (Murray, 2000). En Venezuela, según estudios realizados por Merino *et al.*, 1984, señalan que existía aproximadamente, una prevalencia de 1,30 a 13,50% de personas infectadas con HTLV-I/II.

Si se considera que la infección por HTLV-I/II se adquiere en las primeras semanas de vida con el calostro y la leche materna, y la hemopatía aparecen típicamente después de los 30 años de edad, se deduce que el periodo de incubación es de varias décadas entre 10-30 años. Por el contrario, cuando la primoinfección ocurre por transfusión sanguínea, presumiblemente con una carga proviral mucho más alta, el tiempo de incubación se reduce a unas pocas semanas o meses (Aboulafia *et al.*, 1993 y Gessain *et al.*, 1998). Sin embargo, es importante reseñar que a pesar de su implicación en patología humana, el 80% de los individuos seropositivos para HTLV-I/II no desarrollan la enfermedad y el virus parece permanecer en el cuerpo durante toda la vida sin causar ningún daño, es decir, los individuos infectados pueden permanecer asintomáticos (Manns *et al.*, 1999).

A partir de la selección del HTLV-I/II en bancos de sangre, en Estados Unidos de América (EUA) (1988) y en Brasil (1993), fue posible identificar personas infectadas por estos virus (USPHS, 1993a). La seroprevalencia del HTLV-I/II entre individuos de áreas endémicas se encuentra ubicada entre el 2% al 30% de la población (Manns y Blattner, 1991). En los Estados Unidos se han reportado casos de HTLV-I/II en un 0,25% en donantes de sangre (10/43,45) (Aboulafia, 1995). En Japón, el 30% de la población es seropositiva para HTLV-I; en las islas del Caribe, del 2% al 5% de los negros adultos son seropositivos, y una elevada tasa de prevalencia del HTLV-I (0,48%) ha sido reportada para Centroamérica y Suramérica (Kwok *et al.*, 1990).

En el año de 1990 se presentó en Cuba el caso de una paciente, que por los hallazgos clínicos y resultados de los exámenes realizados se sospechó la posibilidad de una leucemia/linfoma tipo T del adulto LLTA relacionada con la infección por el virus linfotrópico de células T humanas Tipo I (HTLV-I), lo cual fue confirmado por los resultados de estudios virológicos. La paciente falleció en los primeros cuatro meses de efectuado el diagnóstico, lo cual corroboró lo publicado en la literatura médica sobre este tema. Este es el primer caso diagnosticado en Cuba de una LLTA, relacionada con la infección por el virus HTLV-I (Muñio *et al.*, 2003).

Venezuela es un país endémico para HTLV, debido a factores geográficos–económicos, ya que es un país que está en estrecha relación con el Mar Caribe, lo que favorece interrelaciones con personas que provienen de otros países endémicos. Por tal motivo se han realizado, algunos estudios de prevalencia de

anticuerpos contra HTLV en donantes de sangre, el primero de ellos realizado en Valencia, por Azocar *et al.*, (1984), puso de manifiesto anticuerpos contra HTLV-I en 1,70% de 647 muestras de donantes evaluados. El otro estudio realizado por León *et al.*, (2001), en Caracas, detectaron anticuerpos para ambos tipos de HTLV en 48 donantes (0,20%). Además se han reportado, en Venezuela, seroprevalencias para HTLV-I en muestras de homosexuales masculinos (0,32%), en trabajadoras sexuales (1,01%) y en la población mestiza Venezolana (0,39%) (Pérez *et al.*, 1992).

Las técnicas para la determinación de anticuerpos contra el virus HTLV-I/II han logrado un mayor desarrollo y hoy en día se cuenta con métodos de inmunoensayo indirectos (ELISA) de alta sensibilidad y especificidad que son utilizados universalmente por ser sensibles, económicos y el procesamiento de las muestras es más rápido, además, todos los resultados repetidamente reactivos por esta técnica, pueden ser confirmados por un segundo método mas específico como Western Blot o PCR, con el objeto de descartar reacciones falsas positivas. Debido a que en el estado Sucre existe una escasez de estudios orientados en este sentido, surgió la propuesta de realizar el presente trabajo, que tuvo como finalidad evaluar la seroprevalencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I/II en una población de pacientes leucémicos de la región de Cumaná, estado Sucre. Esto sería de gran importancia, ya que podría dar una cifra aproximada del porcentaje de pacientes leucémicos que se encuentran infectados con este virus, lo que generaría información que le permitiría a los especialistas proporcionar una orientación médica más acorde, con la finalidad de garantizar una mejor calidad de vida a dichos pacientes.

METODOLOGÍA

Población

Se realizó un estudio transversal-descriptivo en una población de 80 pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (SAHUAPA) en Cumaná, estado Sucre, y de ambos sexos; que accedieron de forma voluntaria a participar en la investigación, cuyas edades estuvieron comprendidas entre 10-90 años, durante el período comprendido entre mayo de 2007 y mayo de 2008, y fueron procesadas en el laboratorio del banco de sangre en el SAHUAPA.

En este estudio se siguieron los lineamientos señalados en la Declaración de Helsinki (1964) que indica: el presente trabajo de investigación estuvo a cargo de personas con la debida preparación científica y bajo la vigilancia de profesionales de la salud, por otra parte se respetó el derecho de cada individuo participante en la investigación a salvaguardar su integridad personal. Se tomaron las precauciones necesarias para respetar la intimidad, integridad física y mental del sujeto. A cada uno de los participantes se les explicó cuales eran los objetivos que se pretendían alcanzar con esta investigación y la confidencialidad de su información personal (CIOMS, 1993).

Aquellos pacientes que dieron su consentimiento (Anexo 1) para la participación en este estudio, les fue realizada una encuesta socio-económica y epidemiológica, diseñada para obtener información acerca de la probable fuente de infección y de su estado de salud. En la que se incluyeron datos personales, antecedentes patológicos y familiares (Anexo 2).

Extracción y almacenamiento de las muestras

A cada uno de los pacientes se le extrajo 5 ml de sangre por punción venosa, previa asepsia. La muestra fue recolectada en tubos estériles con tapa y sin anticoagulante, dejados en reposo por un tiempo prudencial de 10 a 15 minutos, para luego centrifugarlos a 3 500 rpm, por 10 minutos. Posteriormente, se procedió a separar los sueros por medio de pipetas Pasteur estériles, colocándose en tubos estériles para iniciar la determinación de anticuerpos virales contra el HTLV-I/II. Aquellos

sueros, en los que no se efectuó la determinación de los anticuerpos contra el HTLV-I/II inmediatamente, fueron conservados a -20°C hasta su uso.

Determinación de anticuerpos totales (IgM e IgG) contra el HTLV I/II

Se emplearon dos estuches comerciales Anti-HTLV I/II, (DIMA; Diagnostika C.A.), el cual es un inmunoensayo indirecto (ELISA) de tercera generación para la detección de anticuerpos totales (IgG e IgM) dirigidos contra el HTLV-I/II virus linfotrópico de células T tipo I/II, presentes en suero humano. Este ensayo está constituido por microplacas recubiertas internamente con antígenos sintéticos derivados de los epítopes más inmunogénicos del virus. En dichas placas se dejó espacio para un blanco, dos controles negativos y dos controles positivos. La fase sólida fue tratada inicialmente con la muestra diluida (10 µl de muestra, con 200 µl del diluyente muestra más 50 µl del diluyente ensayo) capturando así, los anticuerpos del paciente si están presentes. Luego, durante una incubación con el suero humano diluido, los anticuerpos específicos frente al HTLV-I/II se unen con el antígeno HTLV-I/II presente en la microplaca. Después de un lavado, para extraer todo el material no unido, se añadió el conjugado [anticuerpos anti-IgG e IgM humanos marcados con peroxidasa de rábano picante (HRP)], en donde, los anticuerpos que se unen de forma específica se detectan mediante el conjugado, formándose un complejo estable antígeno/anticuerpo. Posteriormente en un segundo lavado, se dispensó el sustrato cromógeno tetrametilbenzidina (TMB), y la enzima capturada en la fase sólida, reacciona con el sustrato dispensado, generando un color azul, el cual, es directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos anti- HTLV-I/II presentes en la muestra.

El procedimiento realizado consistió en: después de colocar los reactivos a temperatura ambiente, se procedió a retirar la placa del envoltorio de aluminio, se removieron las tiras necesarias para la realización de la prueba y los primeros 5 pozos fueron tomados para colocar: el blanco, 2 controles negativos y 2 controles positivos, utilizando pipetas automáticas y puntas descartables nuevas para dispensar los reactivos y muestras.

Se agregaron 200 µl del diluyente de la muestra a todos los pozos excepto a los correspondientes al blanco y controles, a estos últimos se agregaron 200 µl de solución control negativo y positivo, y luego se agregaron 10 µl de las muestras a cada pozo más 50 µl del diluyente ensayo, se selló la placa con

una lámina adhesiva para incubar por 45 min a 37°C, en una incubadora de aire seco. Posterior a esto, se retiró la placa y se procedió a lavar 5 veces en un equipo lavador de placas para ELISA automatizado (Multi Wash II, Triocontinent), el cual dispensaba aproximadamente 300 µl de solución de lavado, al terminar se invirtió la placa sobre papel absorbente y se golpeó sobre una superficie rígida varias veces, para eliminar el exceso de solución. Después se pipetearon 100 µl del conjugado en todos los pocillos, menos al blanco, se cubrió nuevamente con una lámina adhesiva nueva y se incubó por 45 min a 37°C en la incubadora. Se lavaron nuevamente los pocillos y se les agregaron 100 µl del sustrato, se golpeó suavemente la placa para mezclar y se incubó por 15 min en la oscuridad a temperatura ambiente. Luego se dispensaron en cada pozo 100 µl de solución de parada (ácido sulfúrico 2M) para detener la reacción y proceder a leer las absorbancias de cada uno de los pocillos a 450 nm en un lector de microplacas (El x 800, Biotek).

La presencia o ausencia de anti-HTLV-I/II en las muestras analizadas se determinó relacionando el valor de la absorbancia de cada una de las muestras con el valor del umbral de la técnica, según la ecuación:

$$\text{Valor umbral} = 0,350 + \text{CNx}$$

En donde:

0,350: es una constante.

CNx: es el valor medio de los controles negativos.

Las muestras se consideraron como positivas (+), si la densidad óptica (DO) era mayor al punto de corte. La validez de las corridas analíticas, fueron verificadas cuando la DO del control positivo (CP) fue mayor de 0,800, la DO del control negativo (CN) menor de 0,200 y la DO del blanco menor de 0,100.

Rutinariamente a las muestras que inicialmente dieron reactivas se les repitió la prueba por duplicado para minimizar la posibilidad de que la reactividad se haya producido debido a errores técnicos. Aquellas muestras que presentaron resultado reactivo en una o ambas pruebas repetidas se

consideraron como repetidamente reactiva (RR), mientras que las muestras que no dieron resultado en ninguno de los duplicados de la segunda evaluación se consideraron como no reactivas (AABB, 2003).

Preparación de la solución de lavado

La solución para el lavado se preparó realizando una dilución de 1:30 con agua destilada, mezclando los 33 ml del concentrado en un litro de agua destilada. Todos los reactivos y muestras fueron llevados a temperatura ambiente y homogenizados suavemente antes de ser usados. Las soluciones del conjugado y el sustrato cromógeno (TMB) no requirieron una preparación previa puesto que los viales venían listos para usar.

Análisis de datos

Los resultados obtenidos en el estudio, se presentan en tablas de distribución porcentual y se analizaron mediante estadística descriptiva.

Para el cálculo de la prevalencia del HTLV-I/II en pacientes leucémicos, se aplicó la siguiente fórmula según el criterio de Tapia, (1994); Tapia, (1995):

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos positivos} \times 100}{\text{Total de la población estudiada}}$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizaron anticuerpos totales (IgM e IgG) anti HTLV-I/II en 80 muestras de sueros provenientes de individuos leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (SAHUAPA) en Cumaná, estado Sucre, entre el mes de mayo de 2007 – mayo de 2008. En esta evaluación serológica se detectaron 3 casos (3,75%) para la infección por estos virus linfotrópicos.

La prevalencia de infección (HTLV-I/II) encontrada en la presente investigación tiene un valor cercano al obtenido por Ball *et al.* (2004), quienes de un total de 80 pacientes evaluados con lesiones cutáneas de linfoma primario o secundario, se presentaron 4 casos (5,00%) con LLTA asociados al HTLV-I/II. La detección de anticuerpos para estos virus se realizó en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas Venezuela, en conjunto con la unidad de Hemato-Oncología del MSDS, mediante el método de ELISA.

Hassanhi *et al.* (1998) en un estudio retrospectivo realizado en el Banco de Sangre en Maracaibo, Venezuela, examinaron las historias médicas de 421 pacientes y encontraron la presencia de anticuerpos anti- HTLV-I/II en 13 (3,08%) pacientes, en el cual las determinaciones se efectuaron utilizando el método de inmunoanálisis enzimático (ELISA) de Organon Teknika. Otro trabajo realizado por León *et al.* (2003), quienes evaluaron serológicamente mediante ensayos de inmunoabsorción enzimática (ELISA) a 23 413 pacientes, en el Banco Municipal de Sangre de Caracas (BMSC), Venezuela, encontrando que 48 (0,20%) individuos estaban infectados de HTLV-I/II.

Los virus HTLV-I y HTLV-II por lo general, han sido reportados en ciertas regiones de Venezuela desde hace algunos años. En Caracas, en un estudio realizado por el método de inmunoabsorción enzimática indirecta, se determinó que la prevalencia de infección para el HTLV-I fue del 1,00% en cambio, para el Amazonas y el estado Zulia fue del 13,00% (Merino *et al.*, 1984). En Margarita en muestras examinadas con ELISA para HTLV-I/II (Abbott Laboratories), se han descrito casos de infección por estos virus en un 2,50% (Batanjer y Perez, 1998). En relación con el HTLV-II, la prevalencia de este virus, fue estudiada con el método de aglutinación de partículas de gelatina, en áreas

indígenas, alcanzando hasta un 25,00%, dependiendo de la zona de estudio (Echeverría *et al.*, 1993b).

En un estudio realizado por Lubián *et al.* (1998) en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" en Cuba para evaluar el predominio del HTLV-I/II en 331 pacientes leucémicos, empleando la técnica de ELISA (Biotech Research Laboratories), se observó que la seroprevalencia de infección encontrada de 0,32%, es muy baja, ya que valores superiores a estos se muestran en un estudio realizado por Cabrera *et al.* (2003), en donde, de una población de 132 casos de síndromes linfoproliferativos crónicos que asistieron al Laboratorio de Hematología del Hospital del Salvador, Santiago de Chile, evidenciaron que el tipo de trastorno linfoproliferativo de células T más frecuentemente observado fue LLTA asociado a HTLV-I/II (48,00%), empleando para el diagnóstico y la determinación de anticuerpos anti- HTLV-I/II la técnica del ELISA.

La infección por los virus HTLV-I/II, se caracteriza por estar distribuida en regiones geográficas definidas que aparentemente no se relacionan entre sí, aunque hay amplios estudios de migraciones que podrían explicar un pasado común (Velásquez *et al.*, 2003). En un estudio de vigilancia de enfermedades virales en inmigrantes a Milán, Italia, se encontró prevalencia de infección por HTLV-I/II en 6 de las 167 personas evaluadas, las personas positivas para HTLV-I/II fueron de origen peruano y los análisis filogenéticos demostraron que estas personas muy probablemente se habían infectado con HTLV-I/II en el Perú (Gotuzzo *et al.*, 2004). Debido a que constantemente ocurren migraciones en la ciudad de Cumaná, Venezuela, este fenómeno podría introducir un nuevo agente infeccioso como el HTLV-I/II que inicialmente no estaba descrito en esta región Nororiental. Es por esta razón, que al menos en las cohortes estudiadas, se observó evidencia serológica de infección por este grupo de patógenos, ya que se encontró la presencia de anticuerpos séricos contra estos virus.

La tabla 1, expresa la distribución porcentual del HTLV-I/II según la edad en los pacientes estudiados, encontrando un caso para el HTLV-I/II entre el rango de 10-30 años, de igual manera, se observó dos casos en el rango establecido entre los 31-50 años.

Tabla 1. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según la edad en pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Edad | Positivos | Negativos |
|------|-----------|-----------|
|------|-----------|-----------|

| (años) | n | % | n | % | Total |
|---------|---|------|----|-------|-------|
| 10 - 30 | 1 | 1,25 | 21 | 26,25 | 22 |
| 31 - 50 | 2 | 2,50 | 9 | 11,25 | 11 |
| 51 - 70 | 0 | 0,00 | 33 | 41,25 | 33 |
| 71 - 90 | 0 | 0,00 | 14 | 17,50 | 14 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |

Esta tabla indica que el mayor número de pacientes con HTLV-I/II (2,50%) se ubicó entre las edades de 31 a 50 años. Aunque Courouc  *et al.* (1999) sugirieron que la infección por HTLV-I/II puede ocurrir en personas de todas las edades, no obstante, la mayoría de los diagnósticos positivos a este virus se han encontrado en individuos de 30-50 años, lo cual, concuerda con los datos obtenidos en esta investigación.

En un estudio realizado por Cabrera *et al.* (1994a) en el Laboratorio de Hematología del Hospital del Salvador, en Chile, mediante la técnica de ELISA y por el método de aglutinación de partículas, encontraron que de 26 pacientes seropositivos a HTLV-I/II estudiados, el grupo etario más afectado estuvo entre los 30 y 50 años. En cambio Rodríguez *et al.* (2005) en el estado Carabobo, Venezuela, señalaron en su estudio, a través del método de ELISA, que de 420 pacientes positivos el mayor número de casos de infección aguda ocasionada por el HTLV-I/II se registró en personas jóvenes entre los 18-35 años de edad.

La mayoría de los pacientes infectados por estos retrovirus pueden permanecer asintomáticos, sin embargo, en los pacientes infectados con HTLV-I/II la edad promedio de la aparición de la leucemia ocurre con más frecuencia en personas de 30 a 50 años, (Del Pino *et al.*, 1994), lo que sugiere que el período de latencia puede ser tan largo como de 30 años o más para esta enfermedad (Murphy *et al.*, 1989b; Tajima *et al.*, 1990).

En la tabla 2, se muestra la distribución porcentual del HTLV-I/II en los pacientes leucémicos estudiados según el tipo de población presente, donde se resalta que dos de los tres pacientes fueron a la población mestiza, mientras que solo uno de los pacientes fue de la población india.

Tabla 2. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el tipo de población en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Población | Positivos | | Negativos | | Total |
|-----------|-----------|------|-----------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Blanca | 0 | 0,00 | 30 | 37,50 | 30 |
| India | 1 | 1,25 | 12 | 15,00 | 13 |
| Mestiza | 2 | 2,50 | 35 | 43,75 | 37 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |

Estos datos destacan la presencia del virus en la población mestizas con ascendencia negra en un 2,50%, y en la población india en 1,25%. Esto confirma la amplia distribución de esta familia de retrovirus, ya que los estudios epidemiológicos que han sido realizados en las distintas zonas geográficas sobre el HTLV-I/II, afirman una amplia y heterogénea distribución, que va desde zonas desarrolladas entre individuos de la población blanca en general (Biglione, 1999) o los descendientes de africanos (Madeleine, 1999), hasta regiones indígenas escasamente modificadas por fenómenos migracionales y modernos (Murphy *et al.*, 1999).

Estudios serológicos realizados con el método de aglutinación de partículas de gelatina (AP-HTLV-I/II Tokio, Japón), en la región Sudoeste del Japón y en poblaciones con ancestro africano en las islas del Caribe, demostraron que el HTLV-I es endémico en estas regiones (IARC, 1996a), en cambio, el HTLV-II posee una distribución mundial muy diferente al del HTLV-I, ya que es endémico de tribus amerindias de América del Sur y Central y su seroprevalencia puede alcanzar niveles de hasta un 30%, así como también en pigmeos africanos del Zaire y Camerún (Blattner y Gallo, 1994).

En Venezuela, la infección por estos virus, ha sido demostrada, en miembros de la tribu de indios Yaruros que habitan en el sudeste del país, en el límite con Colombia, encontrando portadores del HTLV-II en un 12% (Echeverría *et al.*, 1993b); además, recientemente han sido localizados en la etnia de los Guajibos que emigraron hacia sus asentamientos venezolanos en Puerto Ayacucho y en el estado Bolívar, que existe una prevalencia del virus (25%) mucho mas elevada que la hallada en los Yaruros.

Según diversos trabajos realizados en Colombia, el HTLV-I/II infecta del 0,20-10,00% a

individuos mestizos, negros e indígenas de la costa sur del Pacífico; no obstante, informes positivos entre algunos miembros de las tribus Camëntsá en el Putumayo, así como en las poblaciones de Buenaventura, Barbacoas, y Cali, han sido asociados con neoplasias linfoproliferativas (Zaninovic', 1996). Para este fenómeno específicamente en Colombia y en Japón se han planteado varias hipótesis no sólo de migración de poblaciones, sino también influencias por cambios ecológicos y socioculturales inducidos por formas de explotación de recursos, cultivos agrícolas y modificaciones en las vías de comunicación, entre otros (Zaninovic' *et al.*, 1997).

Los datos presentados en la tabla 3, muestran la distribución porcentual del HTLV-I/II de acuerdo al sexo en los pacientes estudiados, el cual refleja una tendencia de infección por HTLV-I/II en el sexo masculino con dos de los tres casos positivos.

Tabla 3. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el sexo en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Sexo | Positivos | | Negativos | | Total |
|-----------|-----------|------|-----------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Femenino | 1 | 1,25 | 27 | 33,75 | 28 |
| Masculino | 2 | 2,50 | 50 | 62,50 | 52 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |

El mayor porcentaje (2,50%) de los pacientes leucémicos estudiados fueron del sexo masculino. Esta inclinación se asemeja a lo reportado por Rodríguez *et al.* (2005), en el estado Carabobo, Venezuela, quienes de 420 pacientes HTLV-I/II evaluados, el 84,20% pertenecieron al sexo masculino; igualmente, Hassanhi, (1998) en Maracaibo, Venezuela, encontró un predominio por el sexo masculino en 13 pacientes estudiados con HTLV-I/II, de los cuales 9 fueron hombres representando el 69,20%.

En las parejas con relaciones sexuales monogámicas de larga duración, en las que uno de los consortes se encuentra infectado por HTLV-I/II, la transmisión sexual es bidireccional, con un mayor predominio de infección en hombres (Ando *et al.*, 1987). Cortes *et al.* (1999) señalaron que la mayoría de los grupos de pacientes infectados por el HTLV-I/II estudiados incluyen preponderantemente pacientes masculinos, ya que así lo demostró un estudio prospectivo, aleatorio y transversal efectuado a 21 Bancos de Sangre del Programa de Sangre de la Cruz Roja Colombiana, y a otros Bancos de Sangre de diversos hospitales de las regiones atlántica, pacífica y amazónica, sin embargo, aun no se han podido establecer datos concluyentes sobre esta susceptibilidad en hombres.

En relación a la distribución porcentual del HTLV-I/II, de acuerdo a la inclinación sexual (tabla 4), se muestra que en la población leucémica estudiada, todos los pacientes seropositivos asumieron tener una conducta heterosexual y ninguno asumió tener una inclinación a la homosexual.

Tabla 4. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según la inclinación sexual en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Inclinación | Positivos | Negativos |
|-------------|-----------|-----------|
|-------------|-----------|-----------|

| sexual | n | % | n | % | Total |
|--------------|---|------|----|-------|-------|
| Homosexual | 0 | 0,00 | 1 | 1,25 | 1 |
| Heterosexual | 3 | 3,75 | 76 | 95,00 | 79 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |

La mayoría de los pacientes leucémicos en este estudio (3,75%) afirmaron poseer una conducta heterosexual. Se cree que la transmisión del HTLV-I/II puede ocurrir tanto por contacto heterosexual como homosexual a través de las secreciones genitales y semen de personas infectadas. La mayor eficiencia de transmisión heterosexual es casi exclusivamente de hombre a mujer que a la inversa (Stuver et al., 1993), cuya frecuencia es del 40% al 60% en mujeres que por largo tiempo han sido parejas de hombres infectados (Rajiyama et al., 1986).

Castro y Echeverría, (1998) en un estudio realizado en la isla de Margarita, Venezuela, en muestras de grupos epidemiológicamente importantes para su transmisión, donde examinaron sueros de 141 trabajadoras sexuales y 40 hombres homosexuales, encontraron que la seroprevalencia de infección por el HTLV-I/II, fue de 2,50%, que correspondió a un individuo homosexual, quien manifestó no haber utilizado protección durante sus practicas sexuales. Además, en otro estudio realizado en la Costa de Marfil y Zaire por Wiktor *et al.*, (1990), se encontró una alta prevalencia de infección 6,7% en prostitutas. Ambos trabajos sugieren que los contactos sexuales podrían vehicular la infección. Por lo antes expuesto la infección por HTLV-I/II es considerada como una enfermedad de transmisión sexual (ETS).

En cuanto a la distribución porcentual del HTLV-I/II en los pacientes leucémicos estudiados, de acuerdo al uso de transfusiones sanguíneas (tabla 5), se observa que dos de los casos positivos recibieron transfusión sanguínea, mientras que sólo uno no había recibido transfusión.

Tabla 5. Distribución porcentual del HTLV-I/II, en pacientes leucémicos transfundidos o no. Consulta de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Transfusión | Positivos | | Negativos | | Total |
|-------------|-----------|------|-----------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Sin | 1 | 1,25 | 32 | 40,00 | 33 |

| | | | | | |
|-------|---|------|----|-------|----|
| Con | 2 | 2,50 | 45 | 56,25 | 47 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |

En este estudio, los pacientes con leucemia que recibieron transfusiones sanguíneas, presentaron la prevalencia más alta 2,50%. Dado que estos pacientes habían requerido de continuas transfusiones, podíamos deducir que, aun cuando en este estudio no se determinó si los pacientes contrajeron el virus por transfusiones sanguíneas no se descarta la posibilidad de que esta haya ocurrido.

Los virus HTLV-I/II, están fuertemente asociados a las células linfoides de personas portadoras crónicas asintomáticas pudiendo transmitir la infección mediante transfusiones, especialmente por ó a través de componentes celulares con poco tiempo de almacenamiento (Ríos *et al.*, 1994) y por lo tanto poner en riesgo la salud de aquellos pacientes receptores de transfusiones (Peter *et al.*, 2000). Después de una transfusión se ha reportado una seroconversión del 20% al 60% entre los 20 a 90 días después a la exposición de derivados sanguíneos contaminados con estos virus. Una explicación para el hecho de observar el desarrollo de una leucemia post transfusional en forma excepcional, es el largo período de latencia, varias décadas, necesarios entre la infección primaria y la transformación maligna (USPHS, 1993b). Algunos reportes han revelado que del 5 al 10% de la infección por el HTLV-I/II en la población Japonesa pueden ser atribuidos a la transmisión por transfusión (Aboulafia, 1995). En Estados Unidos donde el HTLV-I/II no es endémico, la transfusión puede ser la vía más significativa para introducir la infección en grupos sanos, aun cuando el número de individuos con riesgo de adquirir la infección por esta ruta es bajo (Manns, 1991).

Resulta difícil precisar cuántas personas desarrollan la enfermedad una vez infectadas por una transfusión. Esta dificultad se debe a lo prolongado del período de incubación y a la corta supervivencia de buena parte de los pacientes que reciben transfusiones, como consecuencia de su enfermedad de base. Sin embargo, se ha reportado el rápido desarrollo de la hemopatía después de la infección postransfusional con el HTLV-I/II (Gout *et al.*, 1990).

Se ha considerado que la transmisión del HTLV I/II es esencialmente celular, de ahí la gran importancia que se le confiere a la vía sanguínea, lo cual, ha quedado demostrado en múltiples estudios, algunos de ellos muy importantes, donde se ha podido concluir que el empleo de medios de pesquiasje

de anticuerpos a este virus en donantes, ha permitido la reducción de la transmisión de la enfermedad por esa vía (Inaba *et al.*, 1989; Navea *et al.*, 1992). En un estudio realizado por Silva *et al.* (1997), donde se evaluó la presencia de anticuerpos contra el HTLV I/II en 3 774 sueros; de ellos, 1 409 eran donantes de sangre, 1 444 pacientes habían padecido de enfermedad de transmisión sexual (ETS) y 921 de enfermos politransfundidos, empleando la prueba de ELISA, 68 sueros que resultaron reactivos y la mayor prevalencia de anticuerpos contra HTLV-I/II se vio en el grupo de enfermos politransfundidos (3,14%), y la menor, entre los donantes de sangre (0,99%). Este estudio se evidencia la importancia de la vía sanguínea, las muestras positivas pertenecieron al grupo de personas politransfundidas.

En la tabla 6, se visualiza la distribución porcentual del HTLV-I/II en los pacientes leucémicos, según el grado de instrucción académica, en donde se resalta que solo uno de los tres casos seropositivos cursó educación superior, y dos alcanzaron el nivel básico de instrucción.

Tabla 6. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el grado de instrucción académica en los pacientes leucémicos. Consulta de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Grado de Instrucción | Positivos | | Negativos | | Total |
|----------------------|-----------|------|-----------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Básica | 2 | 2,50 | 55 | 68,75 | 57 |
| Diversificada | 0 | 0,00 | 10 | 12,50 | 10 |
| Superior | 1 | 1,25 | 12 | 15,00 | 13 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |

De acuerdo ha esto se observó un predominio de bajo nivel académico por parte de los pacientes con leucemia, siendo muy pocos aquellos que han cursado más allá del nivel diversificado. En un estudio realizado con el fin de obtener un acercamiento con la epidemiología geográfica de las neoplasias linfoide en Cali y el suroccidente Colombiano, con atención especial en la leucemia linfoma de células T del adulto, se determinó que 18 (5,1%) de las 356 personas evaluadas fueron positivas serológicamente para anticuerpos contra el HTLV-I, y se observó que la región estaba habitada por afroamericanos, viviendo en condiciones propias de un bajo nivel socioeconómico y académico (Carrascal *et al.*, 2004).

La prevención de infección por HTLV-I/II, al igual a muchas enfermedades transmisibles, esta basada en la educación para la salud que reciben los individuos, la cual, se espera, esté relacionada con su nivel de instrucción (Jeffery *et al.*, 1999). Los individuos cuando no alcanzan niveles educativos altos son conducidos a marginalidad social, a su vez tienen menos acceso a la información y a los servicios de salud, por lo que pudieran incurrir en la práctica del sexo inseguro, motivado por el desconocimiento de las medidas preventivas para las infecciones de transmisión sexual (Blank, 1996).

Es importante la educación y evaluación de las personas leucémicas infectadas por HTLV-I/II, debido a que ellos pueden transmitir la infección a la población en general, ya que la infección afecta de forma endémica a países donde los problemas educativos y de salud pública, no permiten que sus medidas de prevención puedan ser a menudo aplicables, medidas como: la lactancia en madres infectadas, el empleo de métodos de barrera en las relaciones sexuales, el tamizaje rutinario de anti-HTLV en los bancos de sangre en zonas endémicas y el empleo de jeringuillas desechables entre los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), las cuales, permitirían reducir la incidencia de la infección (Kazanji, 1996).

En la tabla 7, se puede observar que en los pacientes leucémicos con HTLV-I/II, para el periodo de la toma de muestra, dos de los tres pacientes habían recibido tratamiento quimioterapéutico, y uno solo no había recibido ningún tipo de tratamiento.

Tabla 7. Distribución porcentual del HTLV-I/II, en cuanto al uso de tratamiento quimioterapéutico en los pacientes leucémicos. Consulta de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Tratamiento quimioterapéutico | Positivos | | Negativos | | Total |
|----------------------------------|-----------|------|-----------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Sin | 1 | 1,25 | 30 | 37,50 | 31 |
| Con | 2 | 2,50 | 47 | 58,75 | 49 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |

En el periodo estudiado se pudo constatar, de los tres casos seropositivos encontrados dos cumplían tratamiento quimioterapéutico para el momento del estudio, pero a pesar de ello, estos pacientes fallecieron al agravarse su cuadro clínico, de acuerdo a esto, se pudiera decir que la sobrevivencia de estas personas es muy corta, aún si reciben alguna ayuda quimioterapéutica. De manera similar ocurrió en Cuba, a una mujer negra de 38 años de edad, de la provincia de Matanzas, con diagnóstico clínico, histológico e inmunológico de leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA), en donde, a pesar de la quimioterapia empleada, falleció como consecuencia de esta enfermedad algunas semanas después del diagnóstico definitivo. Este fue el primer caso de LLTA asociado a infección por HTLV-I diagnosticado en Cuba (Muñio *et al.*, 2003).

La relación entre el HTLV-I/II y la LLTA, se conoció al identificarse el genoma del virus en las células neoplásicas, por lo general, la LLTA es una enfermedad de mal pronóstico que tiene un curso clínico rápidamente progresivo, con pobre respuesta a los regímenes quimioterapéuticos comunes contra las leucemias (Cortes *et al.*, 1999). La media de supervivencia de los pacientes oscila entre 6 y 12 meses y el tratamiento indicado es la quimioterapia con esquema MACOP-B (metotrexate, adrimicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina), aunque la respuesta es bastante ineficaz (Furukawa *et al.*, 2001). La inmunoterapia con anti-Tac proporciona mejores resultados en estos pacientes, si bien puede haber una respuesta transitoria, la mayoría de los pacientes tienen una sobrevivencia inferior a los 4 años (USPHS, 1993b). Estos pacientes expresan altas concentraciones de interleukinas 2 (IL-2) en el suero, así como en las células T malignas, a diferencia de las células T normales que no la expresan. Por este motivo se han intentado diversas estrategias, utilizando anticuerpos monoclonales anti-Tac, dirigidos a eliminar las células T activadas anormalmente o las células leucémicas que

expresan IL-2 (Waldman, 1996).

Zehender *et al.*, (1995) informaron que la combinación de fármacos citotóxicos, inmunoterapia dirigida a la IL-2 y la combinación de azidotimidina (AZT) e interferon alfa, podrían ser exitosas en el manejo de la leucemia (ATL). Generalmente se obtiene una respuesta inicial con esta modalidad terapéutica del 20- 45%, pero no va más allá de los 9-12 meses y todos los pacientes recaen (Bazarbachi y Hermine, 2001). Esta forma de tratamiento es más efectiva en la fase aguda de ATL; sin embargo es de escasa eficacia en el tipo linfomatoso. En las fases crónica y latente, puede reducir la inmunodepresión y prevenir la progresión hacia formas más agresivas de ATL. El advenimiento de esta terapia, ha llevado a un marcado declive en la mayoría de las enfermedades oportunistas y a la infección por HTLV-I/II que han surgido como principal causa de enfermedad y muerte en los pacientes leucémico (Takeza *et al.*, 1997)

En los datos presentados en la tabla 8, se puede observar que de los tres pacientes leucémicos con HTLV-I/II, dos presentaron leucemia linfocítica aguda.

Tabla 8. Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el tipo de leucemia en los pacientes estudiados. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Leucemia | Positivos | | Negativos | | Total |
|---------------|-----------|------|-----------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| LLA | 2 | 2,50 | 30 | 37,50 | 32 |
| LLC | 1 | 1,25 | 8 | 10,00 | 9 |
| LMA | 0 | 0,00 | 14 | 17,50 | 14 |
| LMC | 0 | 0,00 | 22 | 27,50 | 22 |
| Tricoleucemia | 0 | 0,00 | 3 | 3,75 | 3 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |

En esta evaluación serológica se muestra que el tipo de leucemia que más predominó en los pacientes con HTLV-I/II fue la leucemia linfocítica aguda (2,50%) y la leucemia linfocítica crónica (1,25%). Los virus HTLV-I/II están fuertemente asociados a las células linfocíticas de personas portadoras, por lo que en este estudio, se muestra, que las patologías neoplásicas halladas pudieran estar asociadas a estos retrovirus humano.

En Chile, se describieron los datos clínicos y de laboratorio de 26 pacientes estudiados en el Laboratorio de Hematología del Hospital del Salvador y se relacionaron en las bases diagnósticas de la LLTA documentando la presencia de secuencias específicas del HTLV-I/II en las células neoplásicas (Cabrera *et al.*, 1999b).

Cuando un individuo se contagia de HTLV puede padecer diversas enfermedades y ello va depender si el virus es tipo I o tipo II. En caso que el agente causal sea el HTLV-I el sujeto tiene de 0,1 a 5% de padecer una enfermedad maligna en donde los linfocitos T (especialmente los TCD4+) sufren un proceso de integración monoclonal, que puede llevar al desarrollo de la Leucemia / Linfoma de Células T del adulto (LLTA) (Kondo *et al.*, 1985; Murphy *et al.*, 1989b). La LLTA es una enfermedad linfoproliferativa de las células T y se pueden reconocer cuatro formas clínicas de la enfermedad: aguda, crónica, linfoma y latente. En todos los casos, sólo las células malignas contienen ADN proviral del HTLV-I, generalmente en forma de una sola copia e integrado mono o policlonalmente (Tsukasaki *et al.*, 1993). Shimomaya *et al.* (1991b), en su casuística de 818 casos en Japón encontraron que 57%

presentó la forma aguda y 18,5% la forma crónica. En un estudio realizado en Chile por Cabrera *et al*, (2003) en 26 pacientes, observaron 46% con la forma aguda y 15% de los casos con la forma crónica.

Igualmente si un individuo se contagia con HTLV-II las enfermedades que pudiera desarrollar también están relacionadas a un tipo de Leucemia (tricoleucemia) conocido como leucemia de células peludas, así como también afecciones neurológicas e inclusive una enfermedad dermatológica, conocida como micosis fungoide, aunque debido a la baja virulencia del HTLV-II con respecto al HTLV-I, las manifestaciones clínicas son poco frecuentes (USPHS, 1993a).

De acuerdo a las manifestaciones clínicas presente en los pacientes con HTLV-I/II (tabla 9), se puede decir que la mayoría presentaron con mayor predominio: dolores óseos, fiebre, lesiones en la piel y hepatomegalia, representadas todas en un (2,50%).

Tabla 9. Distribución porcentual del HTLV-I/II, de acuerdo a las manifestaciones clínicas en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Clínica | Positivos | | Negativos | | Total |
|----------------|-----------|------|-----------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Dolor óseo | 2 | 2,50 | 49 | 61,25 | 51 |
| Fiebre | 2 | 2,50 | 41 | 51,25 | 43 |
| Lesión en Piel | 2 | 2,50 | 31 | 38,75 | 33 |
| Esplenomegalia | 1 | 1,25 | 15 | 18,75 | 16 |
| Hepatomegalia | 2 | 2,50 | 14 | 17,50 | 16 |
| Adenopatías | 1 | 1,25 | 12 | 15,00 | 13 |

Entre las variables señaladas, con relación a las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes leucémicos estudiados, se puede decir, que estas características clínicas son similares a las descritas en Japón, el Caribe y en otros países sudamericanos (Yamaguchik, 1994). Tal es el caso en Cuba de una paciente con diagnóstico de una Leucemia / Linfoma Tipo T del Adulto (LLTA) relacionada con la infección por el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I), cuya paciente femenina, de raza negra y de 38 años que ingresó por un síndrome febril y dolores óseos al nivel de columna lumbar y región pélvica. Al realizarle el examen físico se comprobó la existencia de adenopatías en cuello, hepatomegalia y esplenomegalia respectivamente; pero lo que más llamó la atención fue la presencia de numerosas lesiones dérmicas diseminadas, de diferentes tamaños, algunas en forma de pápulas superficiales y otras de profundidad variable (Muñio *et al.*, 2003).

En el espectro clínico la LLTA se considera el prototipo de la enfermedad, y es un proceso neoplásico hematológico que representa la manifestación leucémica de un linfoma T y que se caracteriza por una serie de signos clínicos y de laboratorio que la diferencian del resto de procesos linfoproliferativos de tipo T, por lo general se presentan adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones líticas óseas, lesiones en la piel e hipercalcemia (Zanetti *et al.*, 1992). La importancia de conocer esta entidad radica en que de un 49-53% de los casos de LLTA presentan infiltración cutánea con linfocitos T malignos, con un cuadro clínico e histológico similar al de la micosis fungoides (Lessin *et al.*, 1992) además se presentan adenopatías en un 77-86% de los casos, hepatomegalia (47-72%), esplenomegalia (25-52%), con cierta frecuencia se reportan lesiones osteolíticas y los pacientes pueden

presentar fiebres autolimitadas (Soriano y Heredia, 1994; Blank *et al.*, 1992).

Los datos presentados en la tabla 10, indican que la isoenzima lactato deshidrogenasa (LDH) se encontró elevada en dos (2,50%) de los tres pacientes con HTLV-I/II, mientras que el calcio no se observó elevado en ninguno de los pacientes evaluados.

Tabla 10 Distribución porcentual del HTLV-I/II, según el LDH y el calcio en los pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

| Química | Positivos | | Negativos | | Total |
|---------------|-----------|-------------|-----------|--------------|-----------|
| | n | % | n | % | |
| LDH | | | | | |
| Alto | 2 | 2,50 | 28 | 35,00 | 30 |
| Normal | 0 | 0,00 | 39 | 48,75 | 39 |
| Bajo | 1 | 1,25 | 10 | 12,50 | 11 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |
| Calcio | | | | | |
| Alto | 0 | 0,00 | 18 | 22,50 | 18 |
| Normal | 3 | 3,75 | 52 | 68,75 | 55 |
| Bajo | 0 | 0,00 | 7 | 8,75 | 7 |
| Total | 3 | 3,75 | 77 | 96,25 | 80 |

La elevación de la LDH en estos pacientes, puede ser debido a la constante degradación celular, la cual, sufren ellos a consecuencia de la enfermedad (Abeloff *et al.*, 2004). Sin embargo, a pesar de no encontrarse elevado los valores de calcio en los pacientes, esto no se considero un factor fundamental para la evaluación clínica de esta enfermedad, ya que los valores de la LDH y el calcio se encuentran generalmente elevados con frecuencias variables, y son considerados factores de mal pronóstico. En un estudio realizado en Japón por Shimamoto *et al.* (1990) a 53 pacientes con leucemia linfoide aguda de células T del adulto, se determinó que los niveles de la LDH y calcio sérico presentaban una estrecha relación predictiva con la sobrevida de estos pacientes ya que sus niveles se encontraron elevados.

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima que se encuentra en las células y que participa en la producción de energía de las mismas. Una cantidad elevada de esta enzima en la sangre puede ser un signo de un daño tisular, por lo que la LDH se utiliza frecuentemente para evaluar la presencia de lesiones en los tejidos o para el seguimiento de una neoplasia, cuando algún tejido o célula que contiene LDH se encuentra lesionado vierte más cantidad de LDH a la sangre y por ello aparece elevada (Abeloff *et al.*, 2004).

La hipercalcemia es un rasgo clínico característico de la enfermedad y se ha relacionado con un incremento de la reabsorción ósea osteoclástica; en el desarrollo de la misma, posiblemente intervienen otros factores tales como la producción de sustancias de acción hormonal como son la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D y las sustancias activadoras de osteoclastos (OAF), las cuales, son secretadas por las células infectadas con el HTLV-I/II, el curso clínico es agresivo con refractariedad al tratamiento (Del Pino *et al.*, 1994).

La presencia del HTLV-I/II en una frecuencia importante en la población de leucémicos estudiada, hace que éste se considere un factor de morbilidad fundamental, que puede acarrear daños severos en la calidad de vida de estos pacientes, de allí, la importancia de monitorear a estos últimos, la presencia del HTLV-I/II de manera rutinaria en las consultas hematológicas, lo cual permitiría conocer el verdadero grado de infección del virus en dicha población y estudiar los factores epidemiológicos que puedan estar asociados. En este estudio se pudo detectar la presencia del virus en los pacientes leucémicos, el cual, cobra importancia no solo por su hallazgo si no porque sirve de alerta al evidenciar que dicho retrovirus circula en nuestro medio. Es por esta razón que sería de gran interés continuar este tipo de estudio, pero con un mayor número de pacientes leucémicos lo que permitiría corroborar los hallazgos de este trabajo e ir acumulando información importante sobre la epidemiología de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

La prevalencia del HTLV-I/II encontrada en los pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de hematología del SAHUAPA de Cumaná, pareciera indicar que la morbilidad de esta enfermedad es importante en esta región.

El virus HTLV-I/II detectado en los pacientes con leucemia linfóide fueron en su mayoría personas adultas y de sexo masculino.

Aun cuando se conocen varias vías de transmisión (transfusiones, relaciones sexuales) del virus HTLV-I/II, en este estudio no se pudo precisar cuál de ellos fue la causa principal del contagio en los pacientes.

En esta región del país se encontró que el virus HTLV-I/II infectó a la población india y mestiza.

El espectro clínico presentado por los pacientes leucémicos infectados con HTLV-I/II es similar a las descritas en países del Caribe y suramericanos.

El virus HTLV-I/II se encontró más asociado a las leucemias linfoides que a las leucemias mieloides

El aumento de los niveles de LDH en los pacientes leucémicos sigue siendo un factor de mal pronóstico de la enfermedad.

El tratamiento quimioterapéutico administrado en los pacientes leucémicos puede en algunos casos permitir una mejora temporal de los síntomas pero no una permanente.

RECOMENDACIONES

Evaluar la presencia del ARN de HTLV-I/II por medio de pruebas confirmatorias, en caso de sospechar infección por este virus en personas con altos niveles de anticuerpo anti-HTLV-I/II y sobre todo en aquellos pacientes leucémicos que presentan un conteo bajo de células T CD4+.

Establecer una correlación entre las cargas virales de los pacientes infectados con HTLV-I/II y el recuento de linfocitos TCD₄⁺ para evaluar la progresión de la enfermedad en dichos pacientes.

Potenciar campañas preventivas y de concientización, así como de vigilancia epidemiológica con el objeto de frenar la elevada diseminación de este virus en nuestra población.

Sugerir a las personas infectadas con HTLV-I/II abstenerse de amamantar a sus hijos, de donar sangre y tener relaciones sin protección.

Realizar seguimiento de las enzimas LDH y calcio en los pacientes infectados con HTLV-I/II que reciben tratamiento antirretroviral, para evaluar el daño asociado a la infección por el HTLV-I/II.

Realizar más estudios de prevalencia serológica del HTLV-I/II en los pacientes leucémicos,

población de alto riesgo y población general. Igualmente, el hematólogo debe estar atento y sospechar la enfermedad en pacientes con lesiones en piel que presenten manifestaciones sistémicas y compromiso del estado general.

Efectuar investigaciones en otras regiones del país para conocer la prevalencia con la que aparece el virus en la población leucémica de esas regiones.

Proyectar estrategias multidisciplinarias que ayuden al desarrollo de programas que lleven a cabo la prevención del HTLV-I/II a nivel regional y nacional.

BIBLIOGRAFÍA

- Abeloff, M.; Armitage, J.; Niederhuber, J.; Kastan, M. y McKenna, W. 2004. *Clinical Oncology*. Third edition. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone,
- Aboulafia, D.; Feigal, E. y Vranzan, K. 1993. Human T cell leukemia virus (HTLV- I/II) serodiagnostic testing: disparate results among a cohort of intravenous drugs users. *AIDS Researchs and Human Retroviruses*, 9: 1043-1050.
- Aboulafia, M. 1995. Clinical implications of human T. Cell leukemia virus type I/II associated diseases. *The AIDS Reader*, 5: 118-135.
- American association of Blood Banks: Transfusion transmitted diseases. 2003. *AABB Technical Manual*, tenth quarter Edition. Bethesda, MD. USA. 28: 613-651.
- Ando, Y.; Nakano, S. y Soito, K. 1987. Transmission of adult cell-T leukemia retrovirus (HTLV-I) from mother to child: comparison of bottle-fed with breast-fed babies. *Japan Journal Cancer Researchs*, 78: 322-324
- Azocar, J.; Linares, J. y Essex, M. 1984. Distribución de anticuerpos contra el virus de leucemia linfocítica T humana en adultos sanos de la población venezolana. *Acta científica venezolana*, 36: 170-172.
- Ball, E.; Moreno, Y.; Ordoñez, Y. y Morales, M. 2004. Leucemia/linfoma de células T del adulto asociado al virus linfotrópico humano tipo 1, presentación de cuatro casos con enfermedad de inicio cutáneo y revisión de la literatura. *Revista Dermatológica Venezolana*, 42: 2-6
- Batanjer, E. y Perez, G. 1998. HTLV I/II seroprevalence in gay men and female sex workers on Margarita island, Venezuela. *Review Society Brasiliera of Tropical Medicine*, 4: 391-393.
- Bazarbachi, A. y Hermine, O. 2001. Treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma: current strategy and future perspectives. *Virus Research*, 78: 79-92.
- Biglione, M. 1999 “Epidemiología Molecular y Clínica del Virus Linfotrópico Humano Tipo II en Argentina”, Tesis Doctoral. UBA.
- Blank, A. 1992. Leucemia / linfoma de células T del adulto. En: Zaninovic V.; Galindo J.; Blank A.; eds. Enfermedades asociadas con el virus HTLV-I. Cali, Colombia: *Impresores*, 153-166.
- Blank, A. 1996. Adult T-cell leukemia/lymphoma in southwest Colombia. In Zaninovic' V (ed.). *HTLV: truths and questions*. Cali: Fundación MAR, 266-271.
- Blattner, W. y Gallo, R. 1994. Epidemiology of HTLV-I and HTLV-II infection. In: Adult T-cell leukaemia. Ed: Takatsuki K. *Oxford University Press*: 45-90.
- Cabrera, M.; Gray, A.; Cartier, L.; Araya, F.; Hirsh, T.; Ford, A. y Greaves, M. 1994a, Simultaneous

adult T-cell leukemia/lymphoma and sub-acute polyneuropathy in a patient from Chile. *Leukemia*, 5: 350-353.

Cabrera, M.; Labra, S.; Catovsky, D.; Ford, A.; Colman, S.; Greaves, M. y Matutes, E. 1994b. HTLV-I positive adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) in Chile. *Leukemia*, 8: 1763-1767.

Cabrera, M. 1999a. Leucemia/linfoma T del adulto en Chile. *Revista Médica Chile*, 127: 935-944.

Cabrera, M.; Silvia, G.; Meneses, C.; Matutes, E.; Cartier, R.; Ford, A. y Greaves, M. 1999b. Leucemia linfoma T del adulto en Chile. Estudio clínico-patológico y molecular de 26 pacientes. *Revista médica Chilena*, 127: 8

Cabrera, M.; Marinov, N. y Guerra, C. 2003. Síndromes linfoproliferativos crónicos en Chile. Estudio prospectivo de 132 casos. *Revista Médica de Chile*, 131: 291-298.

Calderón, E.; Capote, F. y Medrano, F. 1998. Epidemiología general del HTLV-I/II. En: Calderón E, Matutes E, Soriano V, editores. Retrovirus linfotropos humanos. Aspectos epidemiológicos y clínicos de la infección por HTLV-I/II. *Madrid: Ene Ediciones*, 25-39.

Carballal, G. y Oubiña, J. 1996. "Virología Médica", Segunda Edición. Editorial El Ateneo, Buenos Aires.

Carrascal, E.; Cortés, A.; Akiba, S.; Tamayo, O.; Quiñónez, F.; Flórez, L. y Piazuelo, B. 2004. Epidemiología y patología de la leucemia/linfoma de células T del adulto en Cali y el suroccidente colombiano. *Revista Médica Colombiana*, 35: 1

Castillo, L.; Gracia, F. y Román, G. 2000. Spinocerebellar syndrome in patinas infected with Human T-Lymphotropic Virus Types I and II (HTLV-I/II): Report of 3 cases from Panama. *Acta Neurologica Scandinavica*, 101: 405-412

Castro, E y Echeverría, G. 1998. Seroprevalencia de HTLV-I/II en hombres gays y trabajadoras sexuales de la Isla de Margarita, Venezuela. *Revista de la Sociedad Brasileira de Medicina Tropical*, 31: 391-393

Center for Disease Control and Prevention and the USPHS. 1993a. Working Group. Guidelines for Counseling Persons Infected with Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) and Type II (HTLV-II). *Annals Internal Medicine*, 118: 448-454.

Centers for Disease Control and Prevention USPHS. 1993b. Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types I and II. *Annals of Internal Medicine*, 118-126.

Coffin, M. 1991. Retroviridae and their replication. Fields. N. B. and Knipe. D. Fundamental virology. *Second edition. Raven. New. York.*, 645-669.

Collier, L. y Oxford, J. 2000. Viruses and cancer in humans. En: *Collier L, Oxford J. Human Virology. Oxford: Oxford University Press*, 49 - 56

- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). 1993. *Ginebra*. Pág. 56.
- Cortés, A.; Beltrán, M.; Gallego, G.; Isaza, L. 1999. Estudio prospectivo seroepidemiológico de infección por el virus linfotrópico humano I y II (HTLV-I/II) en donantes de sangre de áreas colombianas endémicas y no endémicas. *Revista Medica Colombia*, 30: 19-25.
- Couroucé, A.; Pillonnel, J. y Saura, C. 1999. Screening of blood donations for HTLV I/II. *Transact Medical Retroviruses*, 13: 267-274.
- Del Pino, N.; Martines, P.; Pampuro, S.; Pimentel, E. y Lobonatti, O. 1994. HTLV-I/II Seroprevalence and coinfección with other pathogens in blood donors in Buenos Aires. *Journal of Acquire Immune Deficiency Snyder*, 7: 206-207.
- Echeverría, G.; León, M.; Gallo, D. y Bianco, N. 1993a. Assessment HTLV assays in HTLV II endemically infected Amerindian population. Trabajo presentado en la *VIII Conferencia Anual de Retrovirus Humanos*, Atlanta, Estados Unidos de América.
- Echeverría, G.; León, M.; Noya, O.; Botto, C.; Gallo, D. y Bianco, N. 1993b. First description of endemic HTLV-II infection among Venezuelan Amerindians. *Journal of Acquire Immune Deficiency Snyder*, 6: 1368-1372.
- Furukawa, Y.; Kubota, R.; Tara, M.; Izumo, S. y Osame, M. 2001. Existence of escape mutant in HTLV-I tax during the development of adult T-cell leukemia. *Blood*, 97: 987-993.
- Gasmi, M.; Dincan, M. y Desgrances, C. 1997. Transfusion transmission of human T- cymphotropic virus type I (THLV-I) from an asymptomatic blood donor: Conservation of LTR U3, Env and Tax nucleotide sequences in a recipient with HTLV-I associated myelopathy. *Transfusion*, 37: 60-64.
- Gessain, A.; Claudie, C. y Gout, O. 1998. Intrathecal synthesis of antibodies to Human T lymphotropic virus type I and the presence of IgG oligoclonal bands in the CSF of patients with endemic tropical spastic paraparesis. *Journal Infectious Diseases*, 157: 1226-1234.
- Gotuzzo, E.; Arango, C.; Campos, A. y Isturiz, R. 2001. Human T-Cell Lymphotropic Virus-I in Latin America. *Infectious Diseases Clinical North America*, 14: 211-239.
- Gout, O.; Baulac, M.; Gessain, A.; Semah, F.; Saal, F. y Périès, J. 1990. Rapid development of myelopathy alters HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *Nengun Journal Medical*, 322: 383-388.
- Hassanhi, M.; Rivera, S.; Weir M., J.; Alcalá de Monzón, M ; González, M. 1998. Infección por virus linfotrópico T humano (HTLV-I/II) en pacientes del banco de sangre e indígenas Bari, Maracaibo, Edo Zulia, Venezuela, *Kasmera*, 26: 1- 8
- Hino, S.; Yamaguchi, K. y Katamine, S. 1997. Mother to child transmission of human T-cell leukaemia virus type Me Japanese. *Journal of Cancer Research Gann*, 76: 474-480.

Hinuma, Y.; Nagata, K. y Hanoka, M. 1981. Adult T- cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proceedings of then National Academy of Sciences*, 78: 6476-6480.

Hjelle, B. 1995. Transfusion-Transmitted HTLV-I and HTLV-II. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GL, Gould SA, ends. *Principles of transfusion medicine*, Second Edition MD: Williams and Wilkins. Baltimore Medical center, 709-716.

Inaba, S.; Sato, H.; Okochi, K.; Fukada, K.; Takamura, F. y Tokunaga, K. 1989. Prevention of transmission of T lymphotropic virus type I (HTLV I) through transfusion, by donor screening with antibody to the virus. *Transfusion*, 29: 45-48.

International Agency for Research on Cancer (IARC). 1996a. Summaries and Evaluations: Human T-cell lymphotropic viruses: HTLV-I/II, 67: 261-263.

International Agency for Research on Cancer (IARC). 1996b. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses. Vol. 67, WHO. IARC Press.

Jeffery, K.; Usuku, K.; Hall, S.; Matsumoto, W.; Taylor, G. y Procter, J. 1999. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proceeding of then National Acaemyd of Sciences USA*, 96: 3848-3853.

Kalyanaraman, V.; Sarngadharan, M. y Robert-Guroff, M. 1982. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*, 281: 571-573.

Khabbaz, R.; Onorato, I. y Cannon, R. 1992. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. *North England Journal Medicine*, 326: 375-380.

Kondo, T.; Nonaka, H. y Miyamoto, N. 1985. Incidence of adult T-cell leukemia-lymphoma and its familial clustering. *International Journal of Cancer*, 35: 749-751

Kwok, S.; Lipka, J.; Kellogg, E.; Poiesz, B. y Foung, H. 1990. Low incidence of HTLV infections in random blood donors with in determinant Western Blot patterns. *Transfusion*, 30: 491-494.

Lee, H.; Weiss, S. y Brown, L. 1990. Patterns of HIV-1 and HTLV-I/II in intravenous drug abusers from the middle Atlantic and central regions of the USA. *Journal Infectious Diseases*, 162: 347-352.

Lessin, S.; Vowels, B. y Rook, A. 1994. Retroviruses and Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatologic Clinics*, 12: 243-253.

León, G.; Quiróz, A. y Hung, M. 2001. Virus Linfotrópico de Células T (HTLVI/II) en donantes de sangre. *Revista de la sociedad venezolana de hematología*, 1: 144.

León, G.; Quiroz, A.; López, J.; Hung, M.; Díaz, A.; Goncalves, J.; Da Costa, O.; Hernández, T.;

Chirinos, M. y Gómez, R. 2003. Seropositividad al virus linfotrópico de células T humanas tipos I y II en donantes del Banco Municipal de Sangre de Caracas y factores de riesgo asociados. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 13: 117-123

Lubián, A.; Díaz, H.; Silva, E.; Pérez, M.; Cruz, O. y de la Fuente, J. 1998. Seroprevalencia de la infección por HTLV-I en diferentes grupos de riesgo estudiados en Cuba. *Revista Cubana Medica*, 37: 199-204.

Lusso, P.; Lori, F. y Gallo, R. 1990. CD4-independent infection by human immunodeficiency virus type I alter phenotyping mixing with human T-cell leukemia viruses. *Journal of Virology*, 64: 6341-6344.

Madeleine, M.; Wiktor, S.; Goedde, J.; Manns, A.; Levine, P. y Biggar, R. 1999. HTLV-I and HTLV-II world-wide distribution: reanalysis of 4.832 immunoblot results. *International Journal of Cancer*, 54: 255-260.

Manns, A. y Blattner, W. 1991. The epidemiology of the human T-Cell lymphotropic virus type I and type II: Etiologic role in human disease. *Transfusion*, 31: 67-75.

Manns, A.; Hisada, M. y La Grenade, L. 1999. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*, 353: 1951-8

Matutes, E. y Catovsky, D. 1992. *Adult T-cell leukaemia lymphoma*. In: Leukaemia. Second Edition: Whitaker J.A. Blackwell Scientific Publications, London.

Merino, F.; Robert-Gurrof, M.; Clark, J.; Biondo-Bracho, M.; Blattner, W y Gallo, R 1984. Natural antibodies to human T cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *International Journal of Cancer*, 34: 501-506.

Muñio, J.; Díaz, H.; Carnot J.; Castro R.; Navea L. y Rodríguez, I 2003. Leucemia/linfoma T del adulto. Primer caso en Cuba. *Revista Cubana Medica*, 42: 32- 45.

Murphy, E.; Figueroa, J. y Wibbs, W. 1989a. Sexual transmission of human T- lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Annals of Internal Medicine*, 111: 555-560.

Murphy, E.; Hanchard, B. y Figueroa, J. 1989b. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *International Journal Cancer*, 43: 250-253.

Murphy, E.; Fauquet, C. y Bishop, D. 1995. Virus taxonomy: Sixth report of the international committee on the taxonomy of viruses. New York: Sprinyer- Verlang

Murphy, E.; Watanabe, K.; Nass, C.; Ownby, H.; Williams, A. y Nemo, G. 1999. Evidence among blood donors for a 30 year old epidemic of human T lymphotropic virus type II infection in the United States. *Journal Infecioust Diseases* 180: 1777-1783.

Murray, P. 2000. *Microbiología Médica*. Segunda Edición. Edit. Harcourt Brace.

Navea, L.; Silva, E.; Rivero, R. y Hernández, P. 1990. Pesquisaje de anticuerpos contra el virus HTLV-I en hemopatías malignas. *Revista Cubana Hematológica Inmunológica Hemoterapéutica*, 6: 101-106

Navea, L.; Noa, E.; Lubian, A.; Pérez, M.; Carnot, J. y Rivero, R. 1992. Screening of anti HTLV-I antibody in sera from HIV infected persons and patients with hematological and neurological diseases in Cuba. *Proceedings of the Fifth International Conference on Human Retrovirology HTLV Japan*.

Okochi, K.; Sato, H. y Hinuma, Y. 1994. A retrospective Study on transmission of adult T- cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox sang*, 46: 254-253

Parkin, D.; Whelan, S. y Ferlay, J. 1997. *Cancer incidence in five continents*. N° 143. Lyon: IARC Scientific Publications.

Pérez, G.; Loreto, O.; Blanco, N.; Méndez, H.; Burezak, J. y Lee, H. 1992. Reappraisal of Human Retroviral infection in Venezuela. *AIDS Research and Human Retroviruses* 8: 219-220.

Peter, A.; Coulthart, M. y Oger, J. 2000. HTLV I / II in British Columbia Amerindians: A seroprevalence study and sequence characterization of an HTLV type Ila isolate. *AIDS Research Human Retroviruses*, 16: 883 – 892.

Poiesz, B.; Ruscetti, F.; Gazdar, A.; Bunn, P.; Minna, J. y Gallo, R. 1980. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with coetaneous T - cell lymphoma. *Proceedings of then National Academy of Sciences*, 79: 7415-7419.

Quintana, M. y Villalobos, J. 2004. Estudio de la seroprevalencia de la infección por los virus linfotrópicos humanos (HTLV) I y II en poblaciones del departamento de Córdoba, Colombia. *Colombia Medicina*, 35: 22-30.

Rajiyama, W.; Kashiwagi, S. y Ikematsu, H. 1986. Intra-familial transmission of adult T cell leukemia virus. *Journal Infectious Diseases*, 154: 851-57.

Rios, M.; Khabbaz, R.; Laflan, J.; Hall, W.; Kessler, D. y Bianco, C. 1994. Transmission of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type II by transfusion of HTLV I screened blood products. *Journal Infectious Diseases*, 170: 206–210

Rodríguez, N.; Rojas, O.; Salazar, A.; Sánchez, C.; Liliana, L. y Di Pascuale, E. 2005. Anticuerpos anti HTLV I / II y otros marcadores serológicos en donantes de siete Bancos de Sangre de la Ciudad de Valencia, Edo. Carabobo. *XIV Congreso de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna*.

Rosenblatt, J.; Golde, D.; Wachsman, D.; Giorgi, J.; Jacobe, W.; Gasson, J. y Chen, I. 1986. A second HTLV-II isolate associated with atypical hairy-cell leukemia. *New England Journal of Medicine* 315: 372-375.

Ruiz, A. y San Miguel, J. 1996. *Actualización en leucemias*. DF: Editorial Médica Panamericana. México.

Shimamoto, Y.; Suga, K.; Nishimura, J.; Nawata, H. y Yamaguchi, M. 1990. Major Prognostic Factors

of Japanese Patients with Lymphoma-Type Adult T-Cell Leukemia. *Am Journal Hematology*, 35: 232-237.

Shimoyama, M. 1991a. Peripheral T-cell lymphoma in Japan: Recent progress. *Annals Oncol*, 2: 157-162

Shimomaya, M. and Members of the Lymphoma Study Group 1991b. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *British Journal of Hematology*, 79: 428-437.

Silva, E.; Pérez, M.; Lubian, A.; De la Fuente, J.; Navea, L. y Otto, C .1997. Pesquisaje de anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) en donantes de sangre y grupos de riesgo. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 49: 1

Soriano, V. y Heredia, A. 1994. Sexta Conferencia Internacional sobre retrovirus humanos: HTLV-I. Revisión. *Publication of seisida*, 5: 456-461.

Stuver, S.; Tachibana, N.; Okayama, A.; Shioiri, S.; Tsunetoshi, Y. y Tsuda, K. 1993. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. *Journal Infectious Diseases*, 167: 57-65.

Tajima. K.; Ito, S. and sushima, T. 1990. LLTA Study Group. Prospective studies of HTLV-I and associated diseases in Japan. In Blattner WA (ed.) Human retrovirology: HTLV. *New York: Raven Press*, 267-279.

Takeza, T.; Tajima, K.; Ito, M.; Kinoshita, K.; Tachibana, K.; Matsushita, Y. and the tsushima ATL studt group. 1997. Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-I. *Leukemia*, 11: 60-62.

Tapia Granados J.1994. Incidencia: concepto, terminología y análisis dimensional. *Medicina Clínica*, 103: 140-142.

Tapia Granados J. 1995. Medidas de prevalencia y relación incidencia-prevalencia. *Medicina Clínica*, 105: 216-218.

Toro, C.; Rueda, B; Poveda, E. y Soriana, V. 2002. Infecciones por Retrovirus HTLV – I / II. *Servicio de Enfermedades Infecciosas. Instituto de Salud Carlos III. Madrid*, 8: 3915-3922.

Tsukasaki, K.; Ikeda, S.; Murata, K.; Maeda, T.; Atogami, S. y Sohda, H. 1993. Characteristics of chemotherapy-induced clinical remission in long survivors with aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia Researchr*, 17: 157- 166.

Vásquez, P; Sánchez, G y Volante, C.1991. Human T Lymphotropic Virus Type I: New risk for Chilean population (letter). *Blood* August, 78: 3-4

Vrieling, H. y Reesink, H. 2004. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. *Transfusion. Medical Review*, 18: 1-6

- Waldman, T. 1996. The promiscuous IL-2/IL-15 receptor: a target for immunotherapy of HTLV-I associated disorders. *Journal AIDS Human Retrovirol*, 13: 179-185.
- Wiktor, S.; Piot, P.; Mann, J.; Nzilambi, N.; Francis, H. y Vercauteren, G. 1990. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) among female prostitutes in Kinshasa, Zaire. *Journal Infectious Diseases*, 161: 1073- 1077.
- Wong-Staal, F. y Gallo, R. 1985. Human T-lymphotropic retroviruses. *Nature*, 317: 395-403
- Yamaguchik, K. 1994. Human T-lymphotropic virus type in Japan. *Review article Lancet*, 343: 213-216.
- Zaninovic', V.; Tajima, K. y Hayami, M. 1992. Epidemiología del HTLV-I en indígenas de Colombia. *Colombia Medicina*, 23: 94-99.
- Zaninovic', V. 1996. HTLV. Thrust and Questions. Cali. Fundación MAR, *Colciencias*, 203-211.
- Zaninovic', V.; Moreno, D. y Payán, C. 1997. A propósito de 5 casos de paraparesia espática tropical en Puerto Tejada (Cauca). *Colombia Medicina*, 28: 67-70.
- Zehender, G.; Meroni, L.; Piconi, S.; Parravicini, C. y Clerici, M. 1995. Frequent detection of antibodies against HTLV antigens in patients with AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 11: 823-8277.
- Zella, D.; Mori, L. y Sala, M. 1990. HTLV-II infection in Italian drug abusers. *Lancet*, 336: 575-576.

ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO VÁLIDO

Bajo la coordinación de las Dras. Rosse Marzuca, Chelita Hernández y María Marval, hematólogas y coordinadoras del servicio para pacientes leucémicos, se está realizando el proyecto de investigación titulado: “SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA LOS VIRUS HTLV-I Y HTLV-II EN PACIENTES LEUCEMICOS DEL SERVICIO AUTONOMO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO PATRICIO DE ALCALA, CUMANA ESTADO SUCRE”.

Yo:

C.I.:

Nacionalidad:

Estado civil:

Domiciliado en:

Siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconveniente y riesgos relacionados con el estudio indicado, declaro mediante el presente:

1. Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigadores de este Proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: “SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA LOS VIRUS HTLV-I Y HTLV-II EN PACIENTES LEUCEMICOS DEL SERVICIO AUTONOMO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO PATRICIO DE ALCALA, CUMANA ESTADO SUCRE”. Tener conocimiento claro que el objetivo del trabajo es: “Seroprevalencia del virus HTLV-I/II en pacientes con leucemia, en control, procedentes de la ciudad de Cumaná, estado Sucre”.
2. Tener conocimiento claro que el objetivo del trabajo es: “evaluar la “Seroprevalencia del virus linfotrópico de células T tipo I y II en pacientes leucémicos, que asisten a la consulta de

hematología del servicio Autónomo, hospital Universitario Antonio Patricio Alcalá”, Cumana, estado Sucre.

3. Conocer bien el Protocolo Experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en: donar de manera voluntaria una muestra de sangre venosa, tomada por el personal médico de la consulta hematológica.
4. Que la muestra de sangre venosa que acepto donar será utilizada única y exclusivamente para la determinar la presencia del virus HTLV-I/II.
5. Que el equipo de personas que realizan esta investigación coordinada por los licenciados Antonio Maldonado y Oswaldo Tovar, me han garantizado confidencialidad relacionada tanto a mi identidad como a cualquier otra información relativa a mi persona a la que tenga acceso por concepto de mi participación en el proyecto antes mencionado.
6. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.
7. Que mi participación en dicho estudio no implica riesgo e inconveniente alguno para mi salud.
8. Que cualquier pregunta que tengan en relación con este estudio me será respondida oportunamente por parte del equipo antes mencionado, con quienes me puedo comunicar por el teléfono, con la Dra. Maria Marval.
9. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico producto de hallazgos que puedan producirse en el referido Proyecto de Investigación.

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclaradas mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto mi participación es totalmente voluntaria, acuerdo:

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en la muestra de sangre venosa que acepto donar para los fines indicados anteriormente.

2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del voluntario

Nombre y Apellido

C.I.:

Lugar

Fecha:

| | |
|----------------------------|----------------------------|
| Firma del testigo | Firma del testigo |
| _____ Nombre y Apellido | _____ Nombre y Apellido |
| _____ C.I.: | _____ C.I.: |
| _____ Lugar | _____ Lugar |
| _____ Fecha: | _____ Fecha: |

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Luego de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante el presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médica, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Por el Proyecto: “FRECUENCIA DEL VIRUS HTLV-I/II EN PACIENTES CON LEUCEMIA”

Nombre

Lugar y fecha:

ANEXO 2

ENCUESTA

Datos epidemiológicos:

Nombre del Paciente: _____ N° del Paciente: _____

Sexo: M _____ F _____ Edad: _____ Raza: _____

Lugar de Procedencia: _____

Estado Civil: Casado _____ Soltero _____ Concubino _____

Nivel de clase social: Baja _____ Media _____ Alta _____

Nivel de Instrucción: Básica _____ Media _____ Divers. _____ Sup. _____ Ninguna _____

Inclinación Sexual: Homosexual _____ Heterosexual _____ Bisexual _____

Edad en la cual comenzó a tener relaciones sexuales: _____

Ha tenido relaciones sexuales con extranjeros Si _____ No _____

Consume drogas endovenosas: Si _____ No _____

Ha recibido transfusiones: Si _____ No _____

Fecha de la última Transfusión: _____

Enfermedades que ha padecido: _____

Padece de Leucemia: Si _____ No _____

Datos físicos:

Fiebre: Si ____ No ____ Tiempo de duración: _____

Dolores óseos: Si ____ No ____

Hepatomegalia: Si ____ No ____

Esplenomegalia: Si ____ No ____

Lesiones en la piel: Si ____ No ____

Datos hematológicos:

Hemoglobina: _____ Reticulocitos: _____

Plaquetas: _____ Leucocitos: _____

Morfología celular: _____

Datos químicos:

Lactato Deshidrogenasa (LDH): _____

Calcio: _____

Datos serológicos

Se ha realizado pruebas confirmatorias para el HTLV: Si _____ No _____

Fecha aproximada de su diagnóstico: _____

Presenta algún antecedente familiar con HTLV: Si _____ No _____ No sabe _____

Recibe tratamiento retroviral: Si _____ No _____

Tipo de tratamiento: _____

Hoja de Metadatos

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/5

| | |
|------------------|--|
| Título | SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA LOS VIRUS HTLV-I/II EN PACIENTES LEUCÉMICOS DEL SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO "ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ". CUMANÁ, ESTADO SUCRE. |
| Subtítulo | |

Autor(es)

| Apellidos y Nombres | Código CVLAC / e-mail | |
|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| Cedeño M. Jorzy del Valle | CVLAC | 13 923 657 |
| | e-mail | jorzced@hotmail.com |
| | e-mail | |

Palabras o frases claves:

| |
|---|
| Virus linfotrópicos de células T humana tipo I y II (HTLV-I/II) |
| Leucemia linfoide de células T del adulto (LLTA) |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/5

Líneas y sublíneas de investigación:

| Área | Subárea |
|----------|-------------|
| Ciencias | Bioanálisis |

Resumen (abstract):

Se evaluó la seroprevalencia de los virus linfotrópicos de células T (HTLV- I/II) en el suero de pacientes leucémicos, se estudiaron un total de 80 pacientes con leucemia de cualquier tipo, de ambos sexos que accedieron de forma voluntaria a participar en la investigación, con edades comprendidas entre 10-90 años, procedentes de la consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre, durante el periodo Mayo 2007- Mayo 2008. A cada paciente se le aplicó una encuesta y se les extrajo una muestra de sangre para determinar la presencia de anticuerpos (IgM e IgG) anti-HTLV-I/II mediante el análisis de inmunoensayo indirecto (ELISA). Los resultados evidenciaron la presencia de anticuerpos anti-HTLV-I/II en tres pacientes, lo cual representó una prevalencia de la infección del 3,75%. Los individuos infectados con HTLV-I/II leucémicos se ubicaron: Dos entre los 31 y 50 años de edad, pertenecientes al sexo masculino y con hepatomegalia, todos con hábitos heterosexuales; que habían recibido transfusiones sanguíneas y tratamiento quimioterapéutico para el momento del estudio, además dos pertenecían a la población mestiza y uno a la india, y en su mayoría con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA). Las características más frecuentes entre los individuos leucémicos evaluados comprendieron: edad entre los 51-70 años 33 (41,25%), predominio del sexo masculino 50 (62,50%), población mestiza 35 (43,75%), conducta heterosexual 76 (95,00%), educación básica 55 (68,75%) y la mayoría 47 (58,75%) estaban bajo tratamiento quimioterapéutico y habían recibido transfusiones sanguíneas 45 (56,25), y por consiguiente la leucemia linfocítica aguda fue la de mayor predominio en estos pacientes 30 (37,50%). La prevalencia de la infección por HTLV-I/II en pacientes leucémicos encontrada en este estudio del 3,75%, podría indicar que esta infección se considere un factor de morbilidad importante, que puede acarrear daños severos en la sangre.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/5

Contribuidores:

| Apellidos y Nombres | ROL / Código CVLAC / e-mail | |
|----------------------------|------------------------------------|--|
| Maldonado N. Antonio J | ROL | CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input checked="" type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/> |
| | CVLAC | 5 717 740 |
| | e-mail | mcheo@yahoo.com |
| | e-mail | |
| Tovar R. Oswaldo J | ROL | CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input checked="" type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/> |
| | CVLAC | 9 272 941 |
| | e-mail | oswaldojosé@eresmas.com |
| | e-mail | |
| Guillen A. Genny B | ROL | CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/> |
| | CVLAC | 6 259 224 |
| | e-mail | gennygui@msn.com |
| | e-mail | |
| Campos G. Miguel Á | ROL | CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/> |
| | CVLAC | 5 861 122 |
| | e-mail | Miguecampos86@cantv.net |
| | e-mail | |

Fecha de discusión y aprobación:

| Año | Mes | Día |
|------------|------------|------------|
| 2009 | 03 | 03 |

Lenguaje: Spa

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/5

Archivo(s):

| Nombre de archivo | Tipo MIME |
|-------------------|-----------------|
| Tesis_JC.doc | Aplicación/Word |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Alcance:

Espacial: Universal (Opcional)

Temporal: _____ (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciatura en Bioanálisis

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciatura

Área de Estudio:

Bioanálisis

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:

Universidad de oriente, Núcleo de Sucre

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/5

Derechos:

Los autores garantizamos en forma permanente a la universidad de oriente el derecho de aclarar y difundir por cualquier medio, el contenido de esta tesis. Esta difusión será con fines estrictamente científicos y educativos, pudiendo cobrar la Universidad de Oriente una suma destinada a recuperar parcialmente los costos involucrados. Los autores nos reservamos los derechos de propiedad intelectual así como todos los derechos que pudieran derivarse de patentes industriales y comerciales.



AUTOR 1



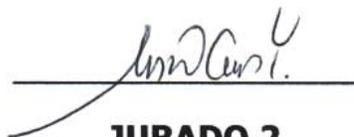
TUTOR 1



TUTOR 2

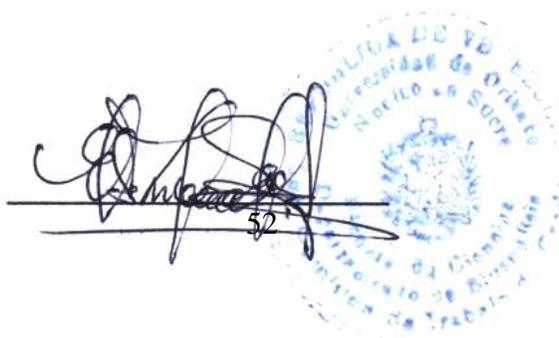


JURADO 1



JURADO 2

POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS:



52