

UNIVERSIDAD GALILEO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN QUÍMICA BIOLÓGICA

“Prevalencia del Virus Linfotrópico de células T humanas -HTLV- I/II, en donantes que acuden a un Banco de Sangre Hospitalario en la ciudad de Guatemala, y la importancia de la implementación rutinaria de la prueba para tamizaje”



TESIS

PRESENTADO A LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PREVIO A CONFERIRSE EL TÍTULO DE

QUÍMICO BIÓLOGO

EN EL GRADO ACADÉMICO DE

LICENCIADO

GUATEMALA, MAYO 2016



INTEGRANTES DEL EQUIPO

Jennifer Mishel Barrientos Porras

María Andrea Carolina Posadas Alvarado

**MIEMBROS DE HONOR
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DE LA UNIVERSIDAD GALILEO**

DECANA	Dra. Vilma Judith Chávez de Pop
COORDINADOR ACADÉMICO	Licda. Glenda Escalante
COORDINADOR ÁREA DE TESIS	Lic. Gustavo Adolfo Barrios Sánchez

JURADO QUE PRACTICÓ EL EXAMEN PRIVADO DE TESIS

PRESIDENTE: Licda. Glenda Marina Escalante

SECRETARIO: Licda. Ely Margarita Ocaña

EXAMINADOR: Licda. Paula Castellanos

Guatemala, 11 de febrero de 2015

**Doctora
Vilma Chávez de Pop
Decana de la Facultad de Salud
Universidad Galileo**



Respetable doctora Chávez:

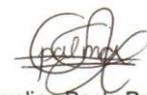
Reciba nuestros respetuosos saludos y los mejores deseos para que sus actividades se desarrollen con éxito.

Somos estudiantes del noveno ciclo de la carrera de Química Biológica de la Universidad Galileo, este año nos corresponde realizar el proyecto de Tesis, por lo que queremos solicitar a usted su apoyo, en la aprobación de un proyecto el cual deseamos realizar en el presente año; el tema a trabajar es: Prevalencia de HTLV I/II en donadores del Banco de Sangre del Hospital General de Accidentes del IGSS; y la importancia de su implementación como rutina, dentro de las pruebas de tamizaje. El proyecto es una Propuesta de la doctora Paula Castellanos, jefe del Banco de Sangre del Hospital General de Accidentes del IGSS, ella es quien está a cargo de la dirección de esta investigación, por lo que solicitamos sea asignada como la asesora del nuestro equipo de trabajo.

Agradeciendo su atención y comprensión, quedamos a la espera de su respuesta.

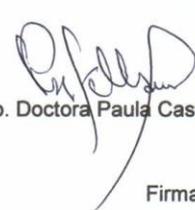
Atentamente

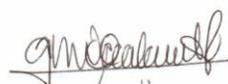

Jennifer Mishel Barrientos Porras
14000838


Jacqueline Paola Palma Cuellar
13001470


María Andrea Carolina Posadas Alvarado
14000839


Adjunta firma de Vo. Bo. Doctora Paula Castellanos


Firma de Aprobación Doctora Vilma Chávez de Pop

No bo. 

Guatemala 04 de mayo del año 2016.

SEÑORES
COMITÉ DE TESIS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD GALILEO

Estimados Señores:

Por este medio me es grato dirigirme a ustedes, expresando mi conformidad con el desarrollo y contenido del Reporte Final del Trabajo de Tesis denominado " *PREVALENCIA DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS -HTLV- I y II, EN DONANTES QUE ACUDEN A UN BANCO DE SANGRE HOSPITALARIO EN LA CIUDAD DE GUATEMALA, Y LA IMPORTANCIA DE LA IMPLEMENTACIÓN RUTINARIA DE LA PRUEBA PARA TAMIZAJE*", realizado por las estudiantes de la Licenciatura en Química Biológica *Jennifer Mishel Barrientos Porras Carné No. 14000838* y *María Andrea Posadas Alvarado Carné No. 14000839*, previo a optar el Título de Químico Biólogo en el grado académico de Licenciado.

En vista de lo anterior procedo a extender la presente constancia de Aprobación del documento, para dar cumplimiento a lo establecido por el Reglamento de Tesis de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Galileo, para los usos correspondientes.

Sin otro particular,



Licenciada Ely Margarita Ocaña Durán
Químico Biólogo MSc. Col. 687
Asesor

Dedicatoria

A Dios y a la Virgen Santísima por darme la vida y permitirme alcanzar este triunfo personal, sin su bendición no hubiera sido posible, gracias por guiarme durante los años de estudio, por permitirme alcanzar las metas propuestas, por la salud y por su gran amor demostrado día con día.

A mi madre Vilma Lissete Alvarado Villagrán por ser incondicional y darme siempre su apoyo en todo momento, porque con su ejemplo de lucha me dio la fuerza para llegar hasta aquí; este logro alcanzado es TODO gracias a ti. TE AMO MAMI.

A mi abuelita, mi hermano, mis primos y demás familia, gracias por apoyarme y motivarme a seguir siempre adelante. Los quiero Mucho.

Andrea

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por jamás abandonarme.

Mi madre Justa Violeta Porras Ramírez, por darme la vida, amarme mucho, creer en mí y por siempre apoyarme. Mami gracias por darme una carrera para mi futuro, todo esto te lo debo a ti. Te amo madre.

A mi hija Angie Mishel porque ella tuvo que soportar largas horas sin la compañía de su mamá; Angie tu afecto y cariño son los detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo, de mis ganas de buscar lo mejor para ti, me has enseñado y me sigues enseñando muchas cosas de esta vida, con una sola sonrisa me das ánimo y fuerzas.

A mi abuelita, hermano y padre gracias por ser un apoyo incondicional y darme los mejores ejemplos.

Jennifer

A nuestras amigas que lucharon a junto a nosotras en esta etapa universitaria Gracias por su apoyo, ejemplo y su amistad sincera en todo momento. Especialmente a Paola Palma por su dedicación y apoyo en la realización de esta investigación. Esperamos sigamos cultivando nuestra amistad por siempre.

A la Universidad Galileo unidad formadora visionaria y transformadora de vidas, que nos permitió avanzar y culminar esta etapa profesional.

A nuestros catedráticos por haber transmitido sus conocimientos para enriquecer los nuestros, por su paciencia y disciplina.

A las instituciones en donde nos permitieron realizar prácticas y EPS: Hospital Roosevelt, Instituto Nacional de Ciencias Forenses y Hospital Pedro de Bethancourt.

A la Licda. Paula Castellanos por incluirnos en su equipo de investigadoras, creer en nuestra capacidad para realizar esta investigación, por su apoyo, por los conocimientos compartidos y su cariño. GRACIAS.

A la Licda. Lucy Gómez, Licda. Renata Moreira, Lic. Jorge Luis Gutiérrez por el apoyo brindado a esta investigación.

Al personal que labora en el Hospital que nos abrió las puertas para realizar esta investigación.

Gracias,
Andrea y Jennifer

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	i
CAPÍTULO I.....	1
MARCO TEÓRICO	1
1.1 Antecedentes.....	1
1.2 Historia del Virus linfotrópico de células T humanas (HTLV)	2
1.3 Estructura de HTLV	3
1.4 Replicación viral.....	8
1.5 Epidemiología	11
1.6 Vías de transmisión	13
1.7 Diagnóstico	14
1.8 Manifestaciones clínicas del HTLV I	15
1.8.1 Mielopatía asociada al HTLV I/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)	15
1.8.2 Leucemia de células T del adulto (ATL)	16
1.8.3 Uveítis por HTLV I	18
1.9 Manifestaciones clínicas de HTLV II.....	18
1.10 HTLV I/II en el Banco de Sangre	20
CAPÍTULO II.....	24
SITUACIÓN ACTUAL DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS	24
2.1 Introducción	24
2.2 Unidad de análisis	24
2.3 República de Guatemala	24
2.4 Ciudad de Guatemala.....	26
2.5 Municipio de Mixco	27
2.6 Banco de Sangre Institucional	28
CAPÍTULO III.....	31
PREVALENCIA DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV) I/II EN DONANTES DEL BANCO DE SANGRE	31

3.1	Introducción	31
3.2.	Presentación de resultados	32
3.2.1	Sensibilidad y Especificidad de la muestra:.....	32
3.2.2	Grupo de Edades:	32
3.2.3	Género:	32
3.2.4	Lugar de procedencia de los donadores:	32
3.3	Discusión de resultados.....	38
	CONCLUSIONES	41
	RECOMENDACIONES	42
	BIBLIOGRAFIA	44
	ANEXOS	51

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Prevalencia de marcadores infecciosos 2012	21
--	----

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Muestras analizadas para determinación de HTLV I/II, Guatemala, Marzo-Abril 2016	33
Gráfica 2. Edades de los donantes	34
Gráfica 3. Género de los donantes	35
Gráfica 4. Lugar de procedencia de los donantes.....	37

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Estructura de la partícula viral del virus linfotrópico T humano	5
Imagen 2 Ciclo de replicación de HTLV I/II	9
Imagen 3 Distribución Mundial de HTLV I	12
Imagen 4 Distribución Mundial de HTLV II	13
Imagen 5 Características principales de los sujetos con infección por HTLV I/II en España 2002	19
Imagen 6 Incidencia de casos de infección por HTLV I/II en España	20
Imagen 7 Mapa de Guatemala	25
Imagen 8 Ciudad Capital de Guatemala	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Muestras analizadas para determinación de HTLV I/II, Guatemala, Marzo-Abril 2016	33
Tabla 2. Edades de los donantes.....	34
Tabla 3. Género de los donantes.....	35
Tabla 4. Lugar de procedencia de los donates	36

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Inserto ARCHITEC Rhtlv-I/II, Marca Abbott	51
--	----

INTRODUCCIÓN

En 1980 se aisló un virus de la familia Retroviridae en humanos, se conoce como “virus linfotrópico de células T humanas tipo I” (HTLV I). Posteriormente se aisló el virus linfotrópico de células T humanas tipo II (HTLV II), que se ha relacionado con leucemia de células pilosas (1). Los HTLV I/II son considerados virus tipo C por su capacidad de infectar a las células CD4 y CD8 humanas. El HTLV I se relaciona con la leucemia de células T adultas (ATL) también llamado linfoma y paraparesia espástica tropical, por otro lado el HTLV II no suele causar ninguna enfermedad pero se presume que está ligado a la leucemia de células peludas (2).

La transmisión de infecciones por vía transfusional (sangre y derivados plasmáticos) es una complicación de gran importancia en relación con la morbimortalidad en receptores de sangre, lo que ha creado la necesidad de establecer estrategias de prevención que reduzcan o eliminen este riesgo.

Para la mayoría de personas adultas la infección por HTLV tiene un desenlace fatal ya que provoca una hemopatía maligna denominada leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA), y desarrolla también una mielopatía subaguda denominada paraparesia espástica tropical (PET) o mielopatía asociada al HTLV I (MAH), este retrovirus oncógeno ha desarrollado mecanismos sutiles que hacen que el virus pueda hospedarse en el organismo sin causar mayores daños, pero que si puede ser transmitido por un donante en el momento de la transfusión sanguínea, porque su naturaleza vírica le permite sobrevivir aun después de ser extraído del hospedero.

En Guatemala el decreto 87-97 establece en sus artículos 15 “*De las pruebas de sangre. Toda donación de sangre para uso de los seres humanos con fines terapéuticos u otros, deberá ser sometida a pruebas de análisis para certificar su*

calidad de acuerdo con lo establecido en el reglamento que regirá a los servicios de medicina transfusional y bancos de sangre” y artículo 20 “De las pruebas de sangre. No podrían practicarse transfusiones sin haberse efectuado previamente las pruebas de compatibilidad entre la sangre del donante y la del receptor, además de las pruebas siguientes: para detectar sífilis, virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Chagas, Hepatitis B (Antígeno de superficie) y Hepatitis C”.

La mayoría de los bancos de sangre en Guatemala se remite casi en su totalidad a cinco pruebas pre transfusionales, sin incluir la determinación de HTLV I/II, por lo que es necesario profundizar y ampliar la información sobre este virus que es parte del esquema de pruebas de tamizaje obligatorias para unidades de sangre de varios países americanos tales como: Argentina, Costa Rica, Ecuador, Honduras, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay, Estados Unidos, Chile, Venezuela, Brasil y Colombia. La infección por estos virus es endémica en el Japón, el Caribe, algunas zonas de África y Centro y Sur América (3).

Como enfoque principal este estudio pretende determinar la prevalencia del virus linfotrópico de células T humanas -HTLV- I/II en donantes que acuden a un Banco de Sangre Hospitalario en la ciudad de Guatemala, y la importancia de la implementación de la prueba, durante el tamizaje rutinario para unidades de sangre.

El presente trabajo aborda de manera documental y experimental, la importancia de determinar la presencia de HTLV en el tamizaje de unidades de sangre en el Banco de Sangre.

El método que se utilizó fue Quimioluminiscencia este es un inmunoensayo que se basa en la emisión de luz asociada con la energía, específicamente es la emisión

de fotones de luz asociada con la disipación de energía con una sustancia electrónicamente excitada esto se da a través de una reacción enzima sustrato. Según el inserto de la prueba el intervalo de confianza a utilizar es del 95%.

La prevalencia del virus linfotrópico de células T humanas -HTLV I y II, en donadores que acuden a un Banco de Sangre Hospitalario en la ciudad de Guatemala fue de 0.15% por lo que toma importancia su implementación como prueba de tamizaje rutinario para las unidades de sangre.

Se otorgó un documento de la investigación a los Bancos de Sangre del País y al Programa Nacional de Bancos de Sangre para evidenciar que existe prevalencia del HTLV I/II.

La determinación de HTLV I/II debe ser incluida en las pruebas obligadas por la Ley de Servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, Decreto 87-97 de Guatemala.

Desarrollamos una investigación que sirva como referencia actualizada para el diagnóstico de la infección por HTLV I/II en Guatemala.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

Según el Código de Salud, Decreto No. 90-97 del Congreso de la República de Guatemala se definen como Bancos de Sangre a los centros donde se practican los procedimientos adecuados para la utilización de la sangre humana para uso terapéutico y de investigación.

Dentro de los Bancos de sangre encontramos a los donantes de sangre; el donante de sangre se define como un individuo que previo el cumplimiento de los requisitos señalados por la ley, da sin retribución económica y a título gratuito y para fines preventivos, terapéuticos, de diagnóstico o de investigación una porción de su sangre en forma voluntaria, libre y consciente.

El término “donante voluntario de sangre” se le asigna a aquel individuo que por razones altruistas o de solidaridad cívica dona sangre sin esperar ninguna retribución directa o indirecta. Nadie es obligado a donar sangre, por tal motivo el término donante voluntario se viene utilizando para diferenciar los donantes que no esperan retribución de aquellos que hacen donaciones de sangre por reposición, condicionadas o dirigidas.

La donación de sangre por reposición se refiere a la donación que hacen familiares o amigos del paciente para reponer al banco de sangre los componentes sanguíneos que le han sido transfundidos al paciente durante su periodo de estancia en el hospital.

La donación de sangre condicionada se refiere a la donación que hace un individuo bajo la condición de que él o su familia obtengan los servicios del banco de sangre cuando sea necesario.

Existe también la donación autóloga, es decir, que la persona dona para que su sangre le sea transfundida a él mismo en caso necesario. Este tipo de donación es común realizarla antes de algunas intervenciones quirúrgicas programadas siempre y cuando el paciente se encuentre en condiciones de donar sangre. La donación autóloga de sangre es una medida sana para el paciente, ya que al transfundírsele su propia sangre se evitan los riesgos de isoinmunización y de transmisión de enfermedades (13).

El altruismo y la voluntariedad de la donación de sangre puede ser garantía de calidad y seguridad para el donante y el receptor. La selección de los donantes es un importante paso previo a la donación, dando el gran número de enfermedades que se pueden transmitir por vía sanguínea. La ausencia de la selección de donantes ha acarreado serios problemas a los receptores de productos sanguíneos (14).

1.2 Historia del Virus linfotrópico de células T humanas (HTLV)

Durante la década de los setenta se describió por primera vez la existencia de la enzima transcriptasa reversa, la cual tiene un mecanismo de acción diferente a las polimerasas celulares siendo capaz de sintetizar ácido desoxiribonucleico (ADN) a partir de ácido ribonucleico (ARN) (15). Desde entonces, se comenzó a investigar la presencia de retrovirus en humanos, búsqueda que culminó en 1980 con el primer aislamiento del virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV I) a partir de un paciente norteamericano de raza negra que padecía un linfoma cutáneo T (16). El descubrimiento de la interleuquina-2 (IL-2) fue fundamental para este hallazgo ya que su empleo permitió mantener linfocitos humanos en cultivo y establecer líneas celulares humanas (17).

Posteriormente, en 1982 se descubrió el virus linfotrópico de células T humanas tipo II (HTLV II), segundo retrovirus humano, aislado a partir de un paciente norteamericano que padecía una leucemia T atípica a tricoleucocitos (18).

La clasificación actual de los retrovirus se basa en el análisis de la estructura genómica y en las homologías de las secuencias nucleotídicas de los mismos, hallándose así varios géneros formando parte de la familia *Retroviridae*. El HTLV se encuentra dentro del género *Deltaretrovirus*, que agrupa los virus exógenos que se caracterizan por la presencia de dos genes reguladores (*tax* y *rex*) que codifican para proteínas no estructurales importantes en la expresión del genoma y por carecer de oncogenes reconocidos pese a ser virus transformantes (19).

Los virus linfotrópicos, que infectan células T en el hombre (HTLV I, HTLV II), son retrovirus que exhiben características comunes a los demás integrantes de la familia *Retroviridae*, tales como llevar la información genética bajo la forma de ARN; poseer un genoma diploide organizado en tres genes estructurales principales (*gag-pol-env*) y dos regiones de secuencias repetitivas terminales largas idénticas (LTR), orientadas de la misma manera, en los extremos 5' y 3' y poseer la enzima transcriptasa reversa.

1.3 Estructura de HTLV

Los retrovirus tienen envoltura que presentan un genoma de ARN monocatenario y se replica de manera inusual a través de una forma intermedia de ADN bicatenario, proceso llevado a cabo mediante una enzima, la retrotranscriptasa o transcriptasa reversa, que dirige la síntesis de ADN propio de la célula infectada donde se comporta como un gen más. Por lo tanto, se incluyen en el grupo VI de la clasificación de Baltimore (20).

Los virus HTLV están estructuralmente relacionados y presentan vías de transmisión similares al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Sin embargo, existen importantes diferencias en sus mecanismos replicativos, patogenia y en consecuencia en las enfermedades que originan en el ser humano. Mientras que

el HTLV I ha sido reconocido como el agente etiológico de dos enfermedades humanas específicas, aún se desconoce el rol etiopatogénico del HTLV II (3) (21). En relación al tropismo viral, el HTLV I infecta preferencialmente los linfocitos T CD4+ y el HTLV II preferencialmente los LT CD8+, aunque también pueden ser detectados en otros tipos celulares (células dendríticas, monocitos, macrófagos, fibroblastos, linfocitos B) (22) (23).

El virión de los HTLV es una partícula esférica de 80 a 110nm de diámetro, aproximadamente. Está formado por una nucleocápside icosaédrica protegida por una envoltura lipídica adquirida durante la brotación a partir de la membrana celular, la cual ha incorporado lípidos y proteínas de origen celular, entre ellas, las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.

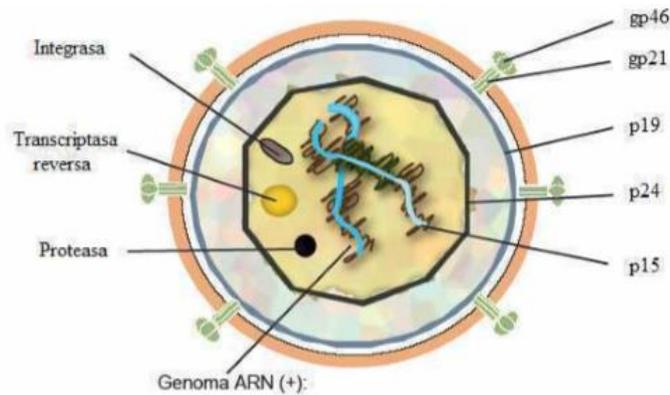
En cuanto al componente proteico de origen viral, está representado por un multímero de dos proteínas que son el producto del gen env, las glicoproteínas gp46 externa y la gp21 de transmembrana. La primera (gp46) es la que se adsorbe al receptor celular y tiene capacidad de producir la síntesis de anticuerpos neutralizantes en el huésped infectado. La segunda (gp21), mantiene al 16 complejo gp21-gp46 en la superficie del virión, y participaría en el proceso de fusión.

Por dentro de la envoltura lipídica se encuentra la cápside externa, un poliedro de 60 caras triangulares, constituida por la proteína p19. Dicha proteína está miristilada en su extremo N terminal, lo que permite su anclaje al nivel de la membrana plasmática. Esta cápside contiene al core o núcleo interno viral, que se encuentra formado por una segunda cápside de proteína, p24, con propiedades hidrófobas. Ambas proteínas, la p19 y la p24, son productos del gen gag.

El core encierra el genoma a ARN junto con varias enzimas codificadas por el gen pol que es fundamental para completar el ciclo viral. Entre ellas están la

transcriptasa reversa con su actividad ADN polimerasa-ARN dependiente-ribonucleasa H, cuya función es generar un ADN complementario (ADNc) y desintegrar la cadena de ARN; la integrasa, cuya función es permitir la unión covalente del virus al ADN celular; y la proteasa con función proteolítica, necesaria para clivar las proteínas producto de los genes. El genoma viral consiste en dos moléculas idénticas de ARN monocatenario unidas a la vez a una proteína básica, la nucleoproteína p15, que es también codificada por el gen gag (24).

Imagen 1. Estructura de la partícula viral del virus linfotrófico T humano.



Fuente: **Coffin, J.M., y otros.** *Retroviridae: The viruses and their replication.* . Philadelphia : Raven Publishers, 1996.

El genoma de los HTLV es de alrededor de 10kb de longitud, formado por moléculas de ARN modificadas según forma reminiscente de los ARN mensajeros celulares, incluyendo capsulamiento en el extremo 5' y poliadenilación en el extremo 3'. Como en todos los retrovirus, el genoma de los HTLV presenta 3 genes estructurales codificadores de las proteínas virales de envoltura (env), cápside (gag) y polimerasas (pol), genes reguladores de la replicación viral y secuencias LTR en cada extremo. El orden de los genes codificantes de proteínas estructurales es invariable: 5'gag-pol-env 3'. A diferencia de otros retrovirus más simples, los HTLV poseen una región en su extremo 3' denominada pX, con varios

marcos de lectura abiertos (ORFs por opening reading frame) conteniendo genes que codifican proteínas no estructurales, importantes para la regulación de la transcripción y replicación viral (25).

En cuanto a los genes estructurales, gag codifica una poliproteína precursora de 53kd (p53), la cual es clivada por la proteasa viral en tres proteínas. Ellas son (según orden de traducción) la proteína de la matriz (p19), la de la cápside (p24), y la nucleoproteína (p15). La p24 es la que presenta mayor porcentaje de identidad (entre 85 y 91.6%) en su secuencia aminoacídica entre el HTLV I, II, III y IV; y es por lo tanto inmunológicamente responsable de la reactividad cruzada para los antígenos p24 que se observa en estos virus (26).

El gen pro, que codifica la proteasa, se encuentra superpuesto a los genes gag y pol, corresponde a un ORF de 703 nucleótidos que codifica la proteasa (14kd), que se genera por autoclivado.

El gen pol codifica para la enzima transcriptasa reversa en el extremo amino-terminal y para la integrasa en el extremo carboxilo-terminal, ambas implicadas en la síntesis e integración del virus en el genoma del huésped en forma de provirus (27).

Si bien no se conoce la estructura y conformación natural de la transcriptasa reversa de los HTLV, se sabe que la enzima no posee una actividad correctora ("proofreading"), existiendo la posibilidad de introducir errores en cada ciclo replicativo, y con ello, generar variabilidad genómica.

El gen env codifica para una proteína precursora (gp61) de la envoltura, la que después de su digestión enzimática y glicosilación origina dos glicoproteínas, una de superficie (gp46) y una de transmembrana (gp21).

Los genes reguladores, codifican para proteínas de regulación de la transcripción del ARN (p40Tax, p27Rex, p21Rex), las que probablemente desempeñen un papel en el establecimiento de la infección latente.

La región (pX), posee cuatro ORFs: el ORF-I codifica para la proteína p12I probablemente implicada en la transformación celular y que se uniría a las cadenas β y γ del receptor de la IL2 interfiriendo en su transporte hacia la superficie celular; el ORF-II lo hace para las proteínas p13II y p30II; el ORF-III para p27rex (o Rex) y p21rex (molécula troncada de Rex) y el ORF-IV para p40tax (o Tax).

El gen tax codifica para una fosfoproteína de 40kd en el HTLV-1 (p40Tax) y de 37kd en el HTLV-2 (p37Tax), que permite la iniciación de la transcripción viral actuando en forma trans sobre el promotor viral TRE (Tax Responsive Element) y sobre promotores de algunos genes celulares (28). No actúa directamente sobre el ADN viral o celular sino a través de intermediarios, tales como factores celulares de transcripción, entre ellos el NF- κ B que actúa a nivel de promotores inducibles de citoquinas (29).

Tax es también transactivadora de promotores de genes celulares que codifican para proteínas implicadas en la activación, división y proliferación de células huéspedes, tales como la interleuquina 2 (IL-2), la cadena α del receptor de la IL-2 (IL2-R), la vimentina, el factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el protooncogen c-fos y el factor de necrosis tumoral (TNF). Esta función transactivadora de la proteína Tax constituye uno de los primeros factores virales de la leucogénesis. Además, se cree que Tax inhibe la expresión de la enzima polimerasa β , interviniendo en los procesos de reparación del ADN, y con ello perturbando la transcripción del ADN celular (30).

El gen rex se encuentra en el ORF III de la región pX y codifica para una proteína de 27kDa (p27Rex), que actúa de manera post-transcripcional, regulando la

expresión de genes virales. Disminuye tanto su propia expresión como la de la proteína Tax al actuar directamente sobre la secuencia RRE (Rex Responsive Element) situada en el extremo 3' del LTR.

La p27Rex, de igual modo que rev en el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV I), induce el pasaje de ARNs no clivados hacia el citoplasma e inhibe la expresión de los ARNs doblemente clivados, favoreciendo así la síntesis de proteínas virales estructurales (31). El extremo carboxilo terminal de rex codifica a una proteína de 21 kDa (p21Rex) aunque hasta el momento no se ha llegado a atribuirle función alguna.

Los LTR se encuentran en cada extremo del genoma proviral, y son regiones no codificables que se dividen en U3, R y U5, siendo característicamente largas en el HTLV I (777pb para la cepa de referencia ATK-1) en comparación con otros retrovirus. Estos LTR representan un elemento regulador esencial de la replicación viral ya que permiten la integración al genoma celular y contienen sitios de fijación para la ARN polimerasa.

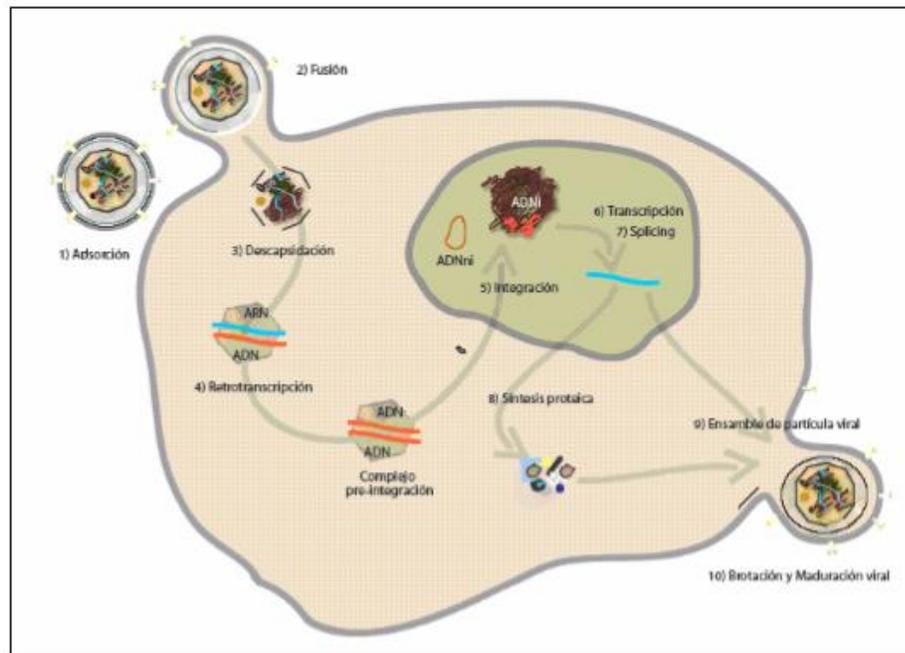
En cuanto a la región U3, posee la señal de poliadenilación, la caja TATA y tres repeticiones de una secuencia de 21pb llamadas TRE que corresponden a sitios de fijación para numerosos factores de transcripción de origen celular y de proteínas virales, implicadas además en el control del nivel de transcripción del ARN viral mediado por Tax. A su vez, la región R contiene el sitio de iniciación de la transcripción, el sitio de poliadenilación y la mayor parte de la secuencia implicada en la formación de la estructura RRE.

1.4 Replicación viral

El ciclo de replicación de los HTLV, como en otros virus, puede dividirse en las siguientes etapas: adsorción, penetración de la nucleocápside, liberación del

genoma, inserción del genoma, transcripción y producción de proteínas y genoma, ensamblaje, brotación y maduración.

Imagen 2. Ciclo de replicación de HTLV I/II



Fuente: **Coffin, J.M., y otros.** *Retroviridae: The viruses and their replication.* . Philadelphia : Raven Publishers, 1996.

La primera etapa del ciclo de multiplicación viral, la adsorción, ocurre a través de receptores de superficie celular que reconocen a las glicoproteínas de la envoltura viral, principalmente la gp46. En el año 2003 se propuso al transportador 1 de la glucosa (GLUT-1) como receptor del HTLV I/II, el cual se halla expresado en todas las superficies celulares de los vertebrados (32).

Hallazgos más recientes sugieren que el ingreso del HTLV I a la célula se haya mediado por la formación de un complejo ternario sobre la superficie celular formado por las proteínas de envoltura del virus, GLUT-1, proteoglicanos de heparán sulfato (HSPGs) y neuropilina-1 (NRP-1) (33). Por su parte, el HTLV II se

une eficientemente tanto a células CD4+ como CD8+. Luego del reconocimiento de las glicoproteínas de envoltura, la envoltura viral se fusiona con la membrana plasmática, lo que posibilita el ingreso de la nucleocápside al citoplasma. Ya en el citoplasma, por decapsidación, se libera el ARN viral. Este ARN genómico es copiado en una cadena simple de ADN por acción de la transcriptasa reversa viral dando lugar a un híbrido de poca estabilidad. El ARN es degradado por la ARNasa H, y a partir del ADN monocatenario se forma ADN doble cadena, el que es transportado al núcleo donde se integra al genoma celular por acción de la integrasa viral. El ADN viral integrado o provirus está ya en condiciones de ser transcrito a ARN genómico, aunque puede permanecer como tal tanto tiempo como la célula sea viable. Cabe señalar que los HTLV no se integran en ningún locus específico sino que su integración es totalmente al azar (34) (35).

La transcripción del provirus genera tres moléculas diferentes de ARNm. La de mayor tamaño, también llamado ARN genómico, puede ser utilizado para ser encapsidado dentro de las nuevas partículas virales o bien puede ser traducido para producir un precursor (p55) de los genes gag y pol que luego de ser procesado produce tres proteínas: p19 (matriz), p24 (cápside) y p15 (nucleoproteína) (36). Además, a partir de ese mismo ARNm es traducida la proteasa y la transcriptasa reversa. El segundo ARNm codifica el gen env del cual deriva un precursor de 61-69Kd, dependiendo el grado de glicosilación. Este precursor luego es procesado en dos productos finales: gp46 (superficie) y gp21 (transmembrana). Por último, un tercer ARNm codifica las proteínas de la región pX: p40Tax, p27Rex y p21Rex.

El ensamblaje de las proteínas y los ARNs genómicos tiene lugar en la proximidad de la membrana plasmática, donde previamente se han insertado las proteínas de envoltura ya glicosiladas. Esto posibilita que durante la brotación la progenie viral adquiera su envoltura con lípidos y proteínas pertenecientes a la célula huésped, entre ellas, las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Después de

integrado como provirus al genoma celular, los HTLV también pueden multiplicarse por expansión clonal de la célula huésped durante la división celular, siendo éste el mecanismo principal de replicación de éstos virus. A diferencia del HIV-1 que posee una variabilidad genómica importante, los PTLV son relativamente estables. Esta escasa variabilidad genética se debe principalmente a la ausencia o baja frecuencia de ciclos replicativos durante la infección persistente. Durante esta etapa, la única manera que tiene el virus de multiplicarse es mediante la expansión clonal de las células que hospedan al virus (37). Esta baja variabilidad ha sido utilizada como herramienta molecular para una mejor comprensión del origen, evolución, y diseminación de estos retrovirus.

Una vez que ocurre la infección de una célula, se establece un delicado equilibrio de regulación de la expresión viral (en especial entre las proteínas Tax y HBZ), el cual es clave en el establecimiento de la persistencia viral. Por un lado, en el organismo se monta una respuesta inmune celular específica estimulada en gran parte por epítopes presentes en Tax con la eliminación de células infectadas. Por otro lado, se ha demostrado que HBZ es una proteína inmunogénica para la cual el sistema inmune sería incapaz de montar una respuesta citotóxica específica eficiente (38). Es por ello, que se ha postulado un sistema de regulación Tax/HBZ en el cual Tax activa a HBZ y a la vez esta proteína, reprime los mecanismos de regulación de la transcripción mediados por Tax, impactando negativamente, incluyendo la expresión del gen tax. Este silenciamiento constituiría una forma de escape a la respuesta inmune por parte de las células infectadas.

1.5 Epidemiología

El HTLV I fue el primer retrovirus humano descubierto en 1980 a partir de un paciente americano de raza negra que padecía un linfoma cutáneo T (16). Este virus se encuentra globalmente diseminado e infecta a aproximadamente entre 15 a 25 millones de personas, existiendo regiones endémicas con cifras de prevalencia muy elevadas ($\geq 15\%$) en el sur de Japón, África, Melanesia y en las

islas Seychelles, con cifras intermedias (5-14 %) en el Caribe y algunas regiones de África Occidental, y con cifras bajas (< 5 %) en Australia y países latinoamericanos como Colombia, Perú, Panamá, Brasil, Chile y Argentina (39).

La seroprevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres. En donantes de sangre de diferentes países del mundo se reportan cifras de prevalencia que oscilan de 0,01 % a 0,07 % en áreas no endémicas y de 1 al 30 % en poblaciones vulnerables según el grupo y la región estudiada (40) (41). En mujeres embarazadas un estudio realizado en varios países de Europa, demostró que la prevalencia del HTLV I/II era 6 veces mayor que en donantes de sangre de las mismas áreas (40).

Imagen 3. Distribución Mundial de HTLV I

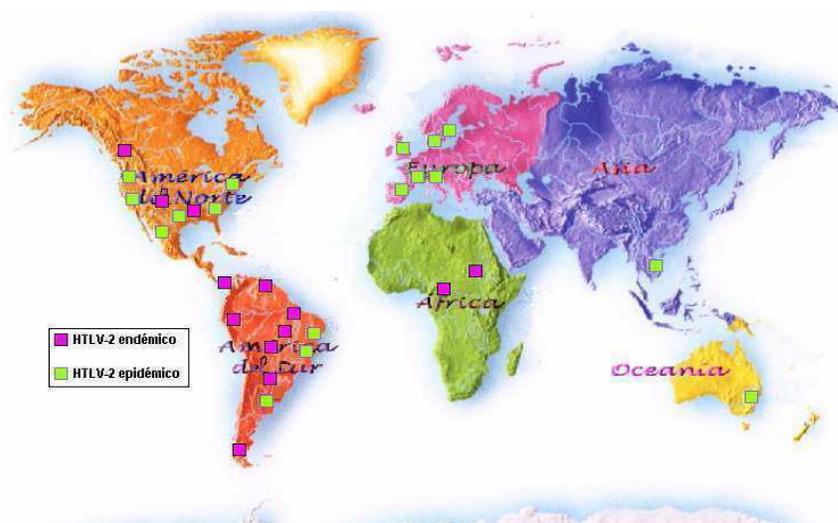


Fuente: **Berini, C.** *Virus linfotrópico T-humano tipo 1 y 2 (HTLV I/II): optimización del diagnóstico y epidemiología molecular en distintas poblaciones de Argentina.* Argentina : Biblioteca Digital FCEN-UBA, 2010.

El HTLV II fue aislado en 1982 a partir de una línea de células linfoides T (MoT) de origen esplénico, obtenidas de un paciente norteamericano que padecía una leucemia T atípica vellosa. Se calcula que infecta entre 3 a 5 millones de personas en el mundo y se halla en forma endémica en nativos de África y en comunidades originarias del continente americano. En países no endémicos de Europa y en

Estados Unidos se han detectado prevalencias altas de hasta un 15 % de HTLV-2 en usuarios de drogas inyectables (UDIs) (21). Además, al igual que el HTLV I se lo ha detectado en otros grupos de riesgo tales como hombres que tienen sexo con hombres, mujeres trabajadoras sexuales, individuos HIV positivos, así como en donantes de sangre y mujeres embarazadas de diferentes países (21).

Imagen 4. Distribución Mundial de HTLV II



Fuente: **Berini, C.** *Virus linfotrópico T-humano tipo 1 y 2 (HTLV I/II): optimización del diagnóstico y epidemiología molecular en distintas poblaciones de Argentina.* Argentina : Biblioteca Digital FCEN-UBA, 2010.

1.6 Vías de transmisión

El HTLV I/II se transmite de madre a hijo, por contacto sexual y por vía parenteral (42). Debido a que el HTLV I/II se disemina en el organismo por expansión clonal de las células infectadas y sinapsis viral, raramente se encuentra virus libre en plasma. Es así, como la forma que presenta mayor infectividad es la del virus asociado a células. La transmisión madre a hijo ocurre principalmente a través de la lactancia y la probabilidad de adquirir la infección es mayor si ésta se prolonga más de seis meses (43). Si bien la transmisión viral perinatal o intrauterina también

existe, es mucho menos frecuente infectándose del 2 al 5 % de los niños que no fueron amamantados (43). El HTLV I/II se encuentra en el semen y en secreciones vaginales pero la transmisión sexual es más eficiente de hombre a mujer y de hombre a hombre, que de mujer a hombre. Para ambos, un factor coadyuvante a tener en cuenta es la presencia de enfermedades de transmisión sexual, como sífilis, infecciones genitales por *Chlamydia tracomatis*, herpes virus, y úlceras genitales (44). Ambos virus pueden transmitirse por transfusiones, intercambio de jeringas contaminadas y prácticas de extracción y/o manipulación de sangre/derivados y desechos biológicos (42).

1.7 Diagnóstico

El diagnóstico se hace al demostrar la presencia de anticuerpos o antígenos por ELISA, Western Blot, inmunofluorescencia, radioinmunoprecipitación, neutralización e inhibición del sincitio. Otras pruebas son hibridación *in situ* y reacción de la polimerasa en cadena. Hecho el diagnóstico se procede la cuantificación de linfocitos CD4 y CD8 y su relación, carga viral y determinación de genotipo (1).

En los casos indeterminados o HTLV sin tipificar por WB, se recomienda realizar una reacción en cadena de la polimerasa anidada (n-PCR) para confirmar la infección. En los últimos años, se ha implementado la cuantificación de la carga proviral (CPV) de HTLV I/II a partir de células de pacientes infectados utilizando la técnica de PCR en tiempo real (RT-PCR). Algunos estudios sugieren que la determinación de la CPV podría ser un indicador del curso de la infección en portadores asintomáticos para evaluar la propensión al desarrollo de las patologías asociadas a la infección por HTLV I (45).

Sin embargo recientemente, algunos autores no encontraron una asociación positiva entre esta y el desarrollo de HAM/TSP y otros estudios remarcan la importancia de realizar un control clínico neurológico periódico para la detección

temprana de los primeros síntomas (46). Además, existen evidencias que sugieren una relación directa entre los niveles de CPV y severidad de enfermedad. Aunque el nivel de la CPV difiere significativamente entre individuos infectados, esta es una herramienta importante en el monitoreo biológico de la eficacia de los tratamientos quimioterapéuticos o antirretrovirales (47).

1.8 Manifestaciones clínicas del HTLV I

Las enfermedades asociadas al HTLV I pueden ser clasificadas en tres categorías: enfermedades neoplásicas (leucemias/linfoma), síndromes inflamatorios (mielopatías, uveítis, polimiositis) e infecciones oportunistas (hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* y dermatitis infecciosa en niños) (37). Uno a 5 % de los portadores desarrollan una leucemia a células T del adulto (ATL) o una mielopatía asociada al HTLV I/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) a lo largo de sus vidas. Ambas patologías son severas y no existen tratamientos eficaces.

Hasta el momento no se ha demostrado la existencia de una cepa viral neuropatogénica o leucemogénica y se ha propuesto que la vía de infección primaria, la carga proviral del inóculo con el que se produce la infección y el haplotipo HLA del individuo son factores que estarían predisponiendo al desarrollo de una u otra de las patologías (42).

1.8.1 Mielopatía asociada al HTLV I/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)

La HAM/TSP es un síndrome neurológico desmielinizante caracterizada por destrucción celular y manifestación de un proceso inflamatorio en el sistema nervioso central que afecta primariamente la espina dorsal y el cerebro. Se manifiesta en individuos de edad adulta siendo más prevalente en mujeres.

El período de incubación es de 15 a 20 años si la vía de transmisión es de madre a hijo o de tipo sexual, y de 3 meses a 3 años si es por transfusión

(48). Se caracteriza por una debilidad de miembros inferiores que se incrementa progresivamente hasta llegar a una discapacidad motora invalidante. Con el tiempo, se establece una paraparesia espástica con aumento de reflejos tendinosos de miembros inferiores (hiperreflexia) y vejiga neurogénica. Puede además observarse impotencia en hombres, calambres en miembros inferiores, dolor lumbar, estreñimiento y alteraciones de la sensibilidad. A diferencia de la esclerosis múltiple, los nervios craneales no están involucrados, y la función cognitiva no se encuentra afectada. Los criterios actuales de diagnóstico de HAM/TSP han sido establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (43).

La confirmación del diagnóstico de pacientes con mielopatía progresiva crónica que no padecen inmunodeficiencia, debe incluir también la detección de anticuerpos específicos anti-HTLV I en suero y líquido cefalorraquídeo, además de excluir cualquier otra patología posible como tumores de médula espinal, lesiones compresivas y otras mielopatías (49).

Las actuales terapias que tienen por objeto reducir la replicación viral y/o la invasión de los tejidos no han producido resultados del todo satisfactorios. Los corticoides y andrógenos sintéticos son frecuentemente utilizados, especialmente en la fase inicial de la enfermedad debido a que mejoran los problemas motores, dolores y la disfunción urinaria (50). Se están ensayando terapias con interferón y análogos de nucleósidos para disminuir la expresión viral aunque los resultados siguen siendo limitados (51).

1.8.2 Leucemia de células T del adulto (ATL)

Es una leucemia linfocitaria T CD4+, endémica en el sur de Japón donde fue descrita por primera vez en 1977 (52). Tiene un período de incubación mínimo de 20 años con una edad de presentación promedio de 50 años y similar en ambos sexos. Se desarrolla con más frecuencia en individuos

infectados por transmisión madre a hijo, lo que resulta en una mayor incidencia intrafamiliar (53).

Se han descrito casos excepcionales de ATL postranfusión en individuos inmunocomprometidos y politransfundidos. La ATL presenta características clínicas semejantes a otras leucemias agudas y es la forma más frecuente de presentación, aunque existen formas clínicas crónicas, linfomatosas y latentes. El diagnóstico debe considerar características clínicas, epidemiológicas y resultados de laboratorio, tales como la morfología de linfocitos, el inmunofenotipo, la histología de los tejidos afectados en los casos de linfoma; estudios serológicos para detección de anticuerpos anti-HTLV I en plasma/suero y estudios moleculares que permitan detectar el genoma viral en los cortes histológicos. Son patognomónicos los linfocitos pleomórficos con núcleos hipersegmentados en forma de trébol en sangre periférica y la hipercalcemia. El diagnóstico diferencial de ATL incluye otras leucemias a células T (54).

La ATL aguda tiene un curso rápidamente progresivo presentando una sobrevida de 6 a 9 meses por lo cual es común el sub-diagnóstico si no se cuenta con laboratorios especializados que permitan su clasificación en forma certera y rápida, antes de la precipitada evolución a un desenlace fatal. En cuanto al tratamiento, hasta el momento las terapias disponibles presentan una eficacia mínima. Una de las últimas estrategias empleadas para el tratamiento de las formas leucémicas de ATL, consiste en la utilización como terapia de inicio de combinaciones de zidovudina/interferon α seguida de quimioterapia convencional, las cuales aumentan el promedio de sobrevida de 6 meses a 2/5 años (55).

Para la forma linfoma, la terapia inicial de elección sigue siendo la quimioterapia en altas dosis (56).

1.8.3 Uveítis por HTLV I

La uveítis por HTLV I ha sido establecida en base a estudios epidemiológicos, clínicos y virales, como otra entidad causada por este retrovirus. La HU es la causa más frecuente de uveítis en áreas endémicas de Japón. Distintos estudios demostraron que la mayoría de las células de infiltrados en el ojo son LT CD3+ y que no se encuentran células cancerosas pero sí proteínas y partículas virales. Clones de LT CD4+ infectados desarrollados a partir de células de ojos con HU produjeron gran cantidad de citoquinas inflamatorias implicadas en la patogenia por lo cual el tratamiento se basa en corticoides tópicos/orales (57).

1.9 Manifestaciones clínicas de HTLV II

A diferencia de lo que ocurre con el HTLV I, hasta el momento no se ha podido establecer que el HTLV II fuera el agente causal patogénico de una enfermedad específica. Algunos estudios por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) describieron la presencia de fragmentos de genoma HTLV II en lesiones cutáneas de pacientes con linfomas T cutáneos pero HTLV II seronegativos, sugiriendo la posibilidad de su vinculación a genomas virales defectivos. Por otro lado, existen numerosos trabajos enfocados en encontrar asociaciones entre la infección por HTLV II y diversas patologías hematológicas, pero aún no se ha logrado reproducir una relación causal entre virus y enfermedad (58).

A su vez, existen estudios que relacionan al HTLV II con cuadros neurológicos similares a la HAM/TSP como mielopatías crónicas, ataxia, además de un aumento de la incidencia de neumonía, bronquitis, tuberculosis, infecciones de riñón, vejiga, asma y enfermedades autoinmunes como artritis (59).

Aunque estas entidades clínicas han sido relacionadas con el HTLV II, se necesitan datos adicionales que demuestren un verdadero rol patogénico del HTLV II y que establezcan su asociación con una enfermedad específica (60).

Es decir que mientras el rol del HTLV I en la patogenia de dos enfermedades bien definidas (ATL y HAM/TSP) está categóricamente establecido, aún resta por dilucidar la trascendencia de la infección por HTLV II.

Existe creciente evidencia que confirma un rol protector del HTLV II en individuos coinfectados con HTLV II/HIV-1 que se manifiesta en una mayor supervivencia y retardo en la progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El efecto protector se estima que es el resultado de un mantenimiento de los niveles de CD4+ y CD8+ dentro de rangos normales, disminuyendo la replicación del HIV-1 y aumentando la activación del sistema inmune. Además, el número de progresores lentos para SIDA en el grupo de coinfectados con HTLV II/HIV-1 fue significativamente superior comparada con individuos mono infectados con HIV-1 (61).

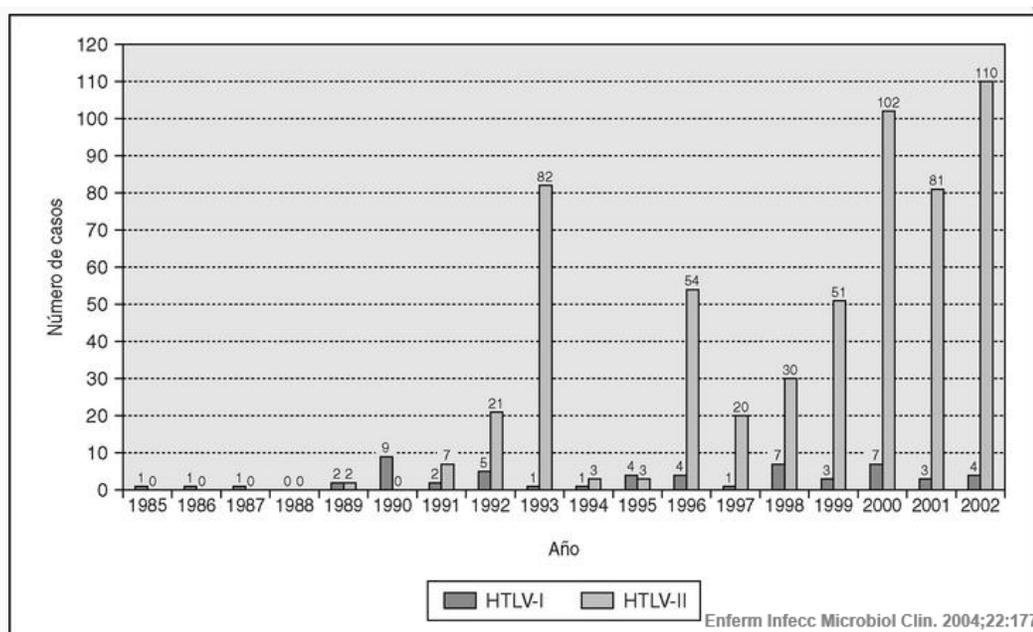
Imagen 5. Características principales de los sujetos con infección por el HTLV I/II en España 2002

	HTLV-I	HTLV-II
Lugar de nacimiento		
Nativos	29	482
Extranjeros	25	17
Desconocido	2	67
Total	56	566
Sexo (varones)	31	432
Edad (rango en años)	15-78	15-72
Adultos	56	566
Niños	0	0
Vía de contagio		
Sexual	26	9
ADVP	8	435
Transfusiones	4	1
Trasplante	3	0
Desconocida	15	121
Infección por VIH-1	14	504
Manifestaciones clínicas		
TSP/HAM	12	0
ATL	4	0
Linfomas	3	0
Miopatia	0	1

HTLV: virus de la leucemia humana T (*human T-cell lymphotropic virus*); ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TSP/HAM: paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada al HTLV-I (*tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy*); ATL: leucemia de células T del adulto (*adult T-cell leukemia*). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:177

Fuente: *Infecciones por VIH-2 y HTLV I/II en España. Toro, Carlos, y otros.* 03, Madrid : EISevier, 2004, Vol. 22.

Imagen 6. Incidencia de casos de infección por HTLV I/II en España



Fuente: *Infecciones por VIH-2 y HTLV I/II en España*. Toro, Carlos, y otros. 03, Madrid : ElSevier, 2004, Vol. 22.

1.10 HTLV I/II en el Banco de Sangre

En zonas endémicas de Japón o Brasil, el cribado de anti-HTLV en los productos sanguíneos se efectúa de forma sistemática. En este mismo sentido, el cribado de HTLV en banco de sangre de Estados Unidos se realiza desde 1988.

En Latinoamérica, países como Perú, Panamá y Paraguay tienen alta prevalencia de infección por HTLV I/II correspondientes a 0.88%, 0.33% y 0.28% respectivamente y aun países como Ecuador, Chile y Uruguay con prevalencias bajas de 0.02%, 0.09% y 0.13%; así mismo Bolivia, Cuba, El Salvador, Guatemala, México y Nicaragua no realizan dicha prueba a pesar de su cercanía con países como Costa Rica, Honduras, para el área centroamericana y Argentina, Colombia para el área suramericana (53).

Cuadro 1. Prevalencia de marcadores infecciosos 2012

PAÍS	VIH	HBsAg	VHC	SÍFILIS	T. CRUZI	HTLV I-II	Anti-HBc
*ARG	0,17	0,18	0,36	0,82	2,07	0,2	1,37
BOL	0,23	0,34	0,30	0,68	3,34	NR	NR
BRA	0,42	0,16	0,30	0,82	0,31	0,19	1,62
CHI	0,03	0,01	0,03	0,83	0,14	0,12	NR
COL	0,22	0,16	0,49	1,50	0,43	0,29	1,77
COR	0,15	0,09	1,12	0,56	0,38	0,29	1,88
CUB	0,02	0,41	0,76	0,57	NR	NR	NR
**ECU	0,35	0,35	0,54	1,16	0,22	0,02	3,52
ELS	0,05	0,13	0,11	0,75	1,51	NR	NR
**GUT	0,27	0,38	0,61	1,90	1,02	NR	3,94
HON	0,16	0,20	0,38	0,95	1,23	0,31	2,21
MEX	0,25	0,15	0,57	0,59	0,45	NR	NR
NIC	0,06	0,22	0,34	0,60	0,27	NR	NR
PAN	0,23	0,32	0,60	1,17	0,48	0,50	1,96
PAR	0,71	0,34	0,35	7,51	2,48	0,16	2,67
PER	0,19	0,41	0,47	1,12	0,61	0,98	4,31
DOR	0,20	0,85	0,19	0,57	NR	0,24	NR
URU	0,11	0,13	0,34	0,45	0,31	0,07	0,99
VEN	0,19	0,43	0,30	1,69	0,27	0,15	2,85

*Reactividad Positividad Brucella = 1,05

** Reactividad Positividad CMV

ECU: 0,23

GUT: 1,08

Fuente: **Salud, Organización Panamericana de la.** *Suministros de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y el Caribe 2012 y 2013.* Washington, DC : OPS, 2015.

En Europa, las tasas de infección por HTLV encontradas en donantes son muy bajas. Los pocos casos de infección descritos se deben principalmente al HTLV I. La mayoría de los donantes infectados son originarios en áreas endémicas o nativos que han visitado estas zonas o han tenido relaciones sexuales con inmigrantes de ellas. De igual modo, la infección por HTLV II en donantes está limitada principalmente a nativos o inmigrantes de zonas con tasa elevadas de infección por HTLV II.

Algunos autores consideran innecesario el elevado coste derivado de implantar la detección sistemática universal de anti-HTLV en los donantes de sangre, a la vista

del escaso beneficio que proporciona el virus es muy poco prevalente entre los donantes y sólo el 1-2% de los individuos desarrollarán síntomas en algún momento de su vida. Por este motivo, hay países, como Francia y Portugal, donde se ha realizado estudios de coste-efectividad, que han sugerido retirar el cribado en los donantes de forma universal, proponiendo realizarlo únicamente en primeras donaciones. Otros países, como Inglaterra, han sugerido restringir el cribado a individuos oriundos de zonas endémicas. En España, los estudios realizados en donantes han encontrado una tasa muy baja de infección por HTLV (0.0016%) (63).

CAPÍTULO II

SITUACIÓN ACTUAL DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS

2.1 Introducción

Guatemala estado de América Central ístmica, limita al norte y oeste con México, al este con Belice, el mar Caribe y Honduras, al sur-este con El Salvador y al sur con el océano Pacífico.

Según el último censo realizado en (1994) el 42.8% de la población es indígena y el 57.2%, no indígena. La mayor parte de la población vive en el tercio sur del país. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) la tasa de crecimiento anual es de 2.5%. El índice de natalidad se mantiene alto (41%), a gran distancia del de mortalidad (8.7%). Sólo el 35% de los habitantes vive en las ciudades. Guatemala cuenta con 22 departamentos y 340 municipios (54).

2.2 Unidad de análisis

La población para este estudio son los donantes que acuden a un Banco de Sangre Hospitalario en la ciudad de Guatemala.

2.3 República de Guatemala

Es un Estado soberano situado en América Central, en su extremo noroccidental, con una amplia cultura autóctona producto de la herencia maya y la influencia castellana durante la época colonial (55).

El país posee una superficie de 108 889 km². Su capital es la Ciudad de Guatemala, llamada oficialmente «Nueva Guatemala de la Asunción». Cuenta con 22 departamentos, El idioma oficial es el español, aunque existen veintitrés idiomas mayas, los idiomas Xinca y Garífuna, este último hablado por la población afrodescendiente en el departamento caribeño de Izabal (55). A

pesar de su relativamente pequeña extensión territorial, Guatemala cuenta con una gran variedad climática, producto de su relieve montañoso que va desde el nivel del mar hasta los 4,220 metros sobre ese nivel (56). Esto propicia que en el país existan ecosistemas tan variados que van desde los manglares de los humedales del Pacífico hasta los bosques nublados de alta montaña. Limita al oeste y al norte con México, al este con Belice, el golfo de Honduras (mar Caribe) y la República de Honduras, al sureste con El Salvador, y al sur con el océano Pacífico.

Utilizando las proyecciones de población disponibles, basadas en el Censo Nacional XI de Población, es importante destacar que la tasa de crecimiento poblacional total para el período 2010 a 2015 es de 2.4% con 16.176.133 habitantes.

Imagen 7. Mapa de Guatemala



Fuente: tomado y adaptado de <https://www.google.com.gt/maps/place/Guatemala/@15.7716538,-92.4773426,7z/data=!3m1!4b1!4m2!3m1!1s0x8588135036e7506b:0x35982b375b84d5bb>

2.4 Ciudad de Guatemala

Guatemala es uno de los 340 municipios de la República de Guatemala oficialmente es llamada Nueva Guatemala de la Asunción y es la cabecera departamental del departamento de Guatemala y, además, es la capital del país. Tiene una extensión de 228 kilómetros cuadrados aproximadamente. La ciudad se encuentra localizada en el área sur-centro del país, cuenta con 2, 149,107 de habitantes, pero al considerar su área metropolitana de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística, alcanza un estimado de 4. 703. 865 habitantes para el 2015 (57) (58).

El municipio de Guatemala limita al norte norte con Chinautla y San Pedro Ayampuc, al sur con Santa Catarina Pinula, San José Pinula, Villa Canales, Villa Nueva y San Miguel Petapa, al este con Palencia y al oeste con Mixco, todos municipios del departamento de Guatemala.

Su clima es templado y su fiesta titular se celebra el 15 de agosto, cuando la iglesia católica conmemora la Asunción de la Virgen Santísima. Guatemala fue fundada el 2 de enero de 1776, en lo que era denominado como Valle de la Ermita o Valle de la Virgen.

La Ciudad de Guatemala está ubicada en el valle de la Ermita con alturas que varían entre los 1500-1600 (msnm) posee temperaturas muy suaves entre los 12 y 28 °C.

- Altitud: 1.500 metros.
- Latitud: 14° 37' 15" N
- Longitud: 90° 31' 36" O
- Extensión: 996km

La ciudad está dividida en 25 zonas (omitiendo las zonas 20, 22 y 23 que son parte de otros municipios), lo cual hace muy sencillo encontrar

direcciones gracias al plan urbanístico diseñado por el ingeniero Raúl Aguilar Batres.

Imagen 8. Ciudad Capital de Guatemala



Fuente: tomado y adaptado de

<https://www.google.com.gt/maps/place/Guatemala/@14.6263757,-90.5626015,12z/data=!3m1!4b1!4m2!3m1!1s0x8589a180655c3345:0x4a72c7815b867b25>

2.5 Municipio de Mixco

La investigación se realizó en un Banco de Sangre de un hospital ubicado en el municipio de Mixco, este municipio se encuentra en el extremo Oeste de la ciudad capital. Se localiza a $90^{\circ} 34'$ de longitud Oeste y $14^{\circ} 16'$ de latitud Norte, tiene una superficie de 132 km^2 y 462 753 habitantes (59).

El municipio de Mixco es uno de los 340 municipios de la República de Guatemala está ubicado a 17 Km de la ciudad de Guatemala, su ubicación

está concentrada por la conexión existente con la calzada Roosevelt, limita al norte con los municipios de San Pedro Sacatepéquez, San Juan Sacatepéquez y Chinautla, al sur con Villa Nueva, al este con la ciudad de Guatemala y al oeste con el departamento de Sacatepéquez (60).

Es un municipio prácticamente integrado a la ciudad capital considerado de primera categoría por su densidad poblacional mayor a los 100, 000 habitantes en su territorio, a través del comercio, producción, transporte, vías de comunicación y en cierta medida, en aspectos de salubridad en cuanto al manejo de aguas residuales. Está integrado por 11 zonas de las cuales la mayoría pertenece al área urbana, sin embargo, también cuenta con ciertas áreas rurales (61).

2.6 Banco de Sangre Institucional

Los Bancos de Sangre son centros donde se practican procedimientos adecuados para la utilización de la sangre humana para uso terapéutico y de investigación, esta es la definición según el Código de Salud, Decreto No. 90-97 del Congreso de la República de Guatemala.

Los Bancos de Sangre son encargados de evaluar los distintos componentes sanguíneos antes de ser transfundidos a una paciente. Estos componentes sanguíneos se obtienen de personas que de forma voluntaria acuden a donar, a estas personas se les conoce como “donantes”.

Estos centros deben contar con tres ambientes bien diferenciados para la donación:

1. Recepción del donante: En este ambiente el donante espera ser atendido y recibe información sobre algunos aspectos básicos de la donación.

2. Área de chequeo médico: Esta área puede ser un consultorio donde el técnico o Químico Biólogo del banco de sangre realiza el examen físico y la historia clínica del donante.
3. Área de flebotomía: En este ambiente es donde se hace la extracción de la unidad de sangre y se toman las muestras adicionales para la realización de las pruebas pretransfusionales.

La importancia de estos tres ambientes radica en poder brindar comodidad y privacidad al donante (4).

Proceso de donación de sangre:

- La recepcionista atiende al candidato a donador de sangre, le proporciona la información al respecto y le aclara dudas. Le asigna clave de identificación.
- El técnico o Químico Biólogo efectúa interrogatorio y examen físico acorde con los requerimientos legales, especificados en la norma oficial. Aclara dudas al donador y en su caso explica motivos de descalificación temporal o definitiva para donar sangre.
- El técnico o Químico Biólogo identifica tubos para muestras de sangre con datos y clave del candidato a donador. Obtiene muestras de sangre. Efectúa análisis de selección. Informa resultados.
- De acuerdo a los resultados del examen físico y de los análisis de laboratorio, el técnico o Químico Biólogo acepta o descalifica al donador.
- El técnico o Químico Biólogo efectúa la flebotomía. Coteja documentos de identificación con el donador y con el producto obtenido. En su momento indica al donador pasar al área de recuperación.

- Oportunamente se entrega resultados de exámenes de selección y documentos de identificación correspondientes al donador interesado (62).

CAPÍTULO III

PREVALENCIA DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV) I/II EN DONANTES DEL BANCO DE SANGRE

3.1 Introducción

En Guatemala, la mayoría de los bancos de sangre realiza cinco pruebas serológicas que la ley de servicios de medicina transfusional y bancos de sangre, decreto 87-97 obliga; Anticuerpos contra *Treponema pallidum* (Sífilis), Anticuerpos del virus de inmunodeficiencia (VIH), Anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas), Antígeno de superficie de Hepatitis B, Anticuerpos contra hepatitis C.

En algunos países de Europa, Asia y América el Virus linfotrópico de células T I y II (HTLV I/II) se encuentra como prueba serológica en los servicios de medicina transfusional y banco de sangre.

A pesar del riesgo de transmisión por transfusión sanguínea, en Guatemala no es obligatorio realizar un tamizaje para HTLV I/II a los donantes de sangre según la Ley de servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre. Decreto ley 87/97.

Guatemala no cuenta con estudios sobre la prevalencia de HTLV I/II; es por ello que este estudio establece la prevalencia de HTLV I/II en donadores del Banco de Sangre del Hospital General de Accidentes ubicado en zona 4 de Mixco, y la importancia de la implementación de la prueba como tamizaje.

En este capítulo se registran los resultados obtenidos de las muestras recolectadas al azar de donadores del Banco de Sangre del Hospital General de Accidentes ubicado en zona 4 de Mixco. De la misma forma se presenta un análisis de los resultados consignados en las tablas, en función de las hipótesis de

investigación, definiéndose el rechazo o aceptación de éstas.

3.2. Presentación de resultados

Las variables consideradas en el presente estudio, para la recolección de la muestra fueron:

3.2.1 Sensibilidad y Especificidad de la muestra:

El ensayo de HTLV I/II fue un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas para la detección cualitativa de anticuerpos frente al virus linfotrópico de células T humanas de tipo I y II. Tiene una especificidad $\geq 99,5\%$, sobre grupos donantes de sangre y una sensibilidad de 100% con un intervalo de confianza del 95%.

3.2.2 Grupo de Edades:

Las edades comprendidas son las que establece la “Ley de servicios de medicina transfusional y bancos de sangre”, Decreto número 87-97 en el capítulo II, artículo 7; *“De los Donantes. Para los efectos de esta ley, se considera donantes de sangre a toda persona comprendida entre los 18 a los 55 años de edad”*.

3.2.3 Género:

No se hizo distinción entre género masculino y femenino.

3.2.4 Lugar de procedencia de los donadores:

Se tomaron en cuenta todos los donantes que acudieron a un banco de sangre hospitalario, siendo la procedencia de los distintos puntos del país.

3.2.1 Tabla 1. Muestras analizadas para determinación de HTLV I/II, Guatemala, Marzo-Abril 2016

Muestras	n	%
Reactivas	1	0.15%
No Reactivas	649	99.85%

*n: No. de muestras

Fuente: Elaboración propia con base en los resultados del estudio realizado a muestras analizadas.

Gráfica 1. Muestras analizadas para determinación de HTLV I/II, Guatemala, Marzo-Abril 2016



Fuente: Elaboración propia con base en los resultados del estudio realizado a muestras analizadas.

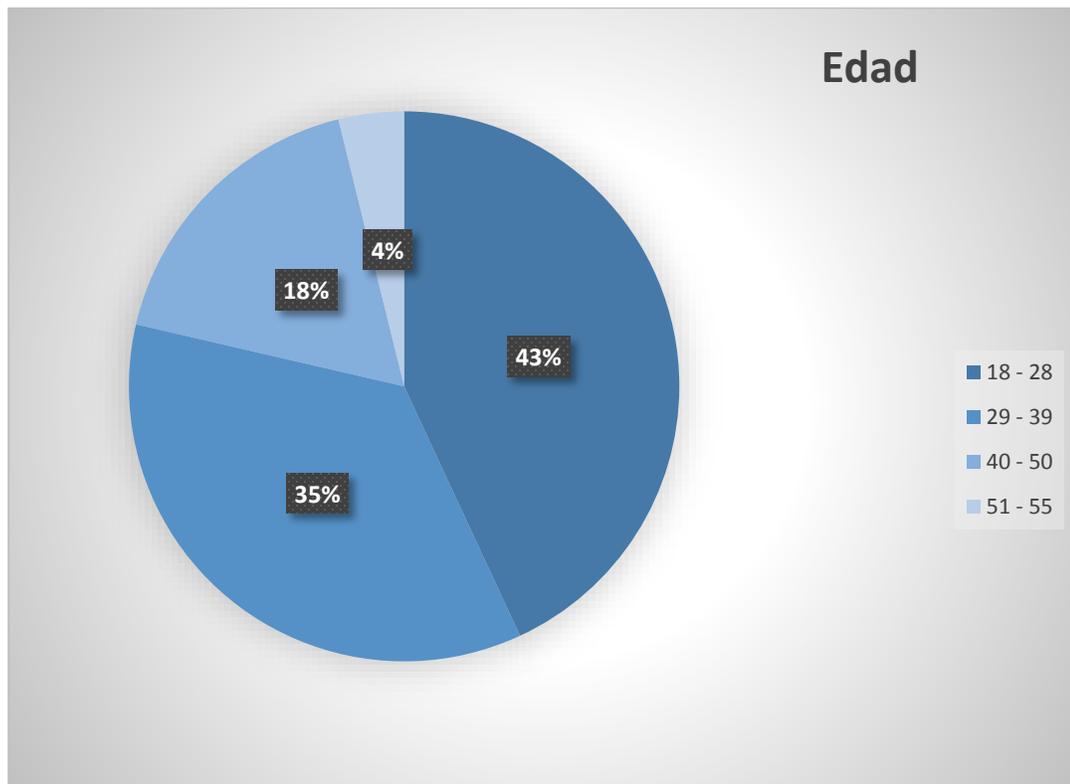
3.2.2 Tabla 2. Edades de los donantes

Edad	n	%
18 - 28	280	42.55%
29 - 39	231	35.11%
40 - 50	114	17.33%
51 - 55	25	3.80%

*n: No. de muestras

Fuente: Elaboración propia con base en los resultados del estudio realizado a muestras analizadas.

Gráfica 2. Edades de los donantes



Fuente: Elaboración propia con base en los resultados del estudio realizado a muestras analizadas.

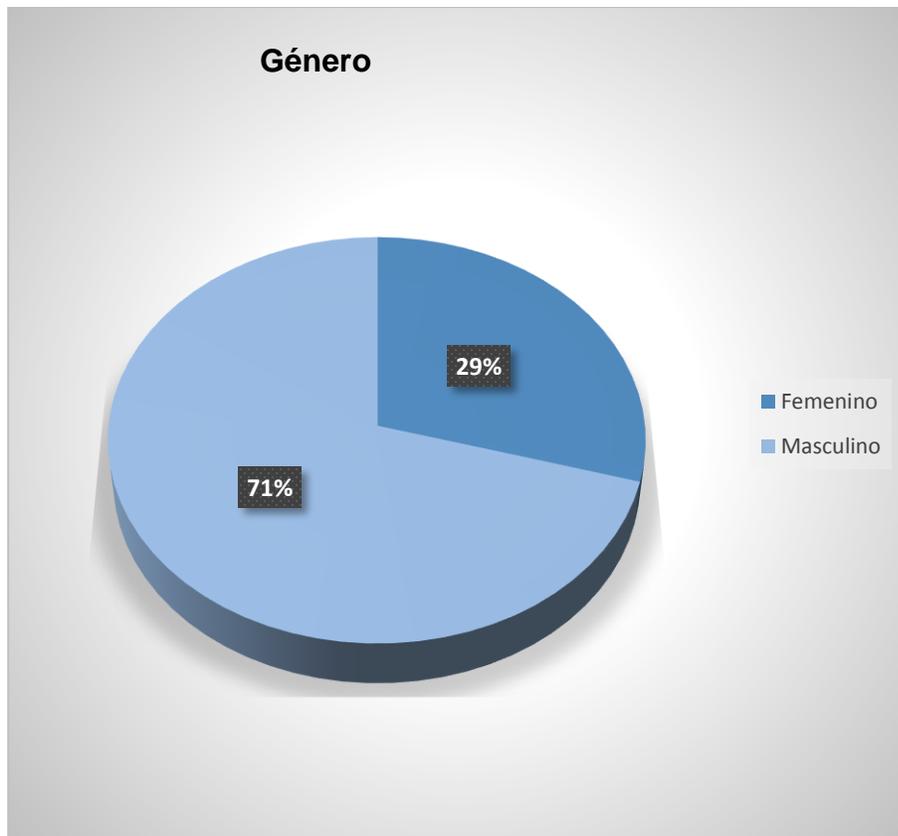
3.2.3 Tabla 3. Género de los donantes

Género	n	%
Femenino	191	29.38%
Masculino	459	70.62%

*n: No. de muestras

Fuente: Elaboración propia con base en los resultados del estudio realizado a muestras analizadas.

Gráfica 3. Género de los donantes



Fuente: Elaboración propia con base en los resultados del estudio realizado a muestras analizadas.

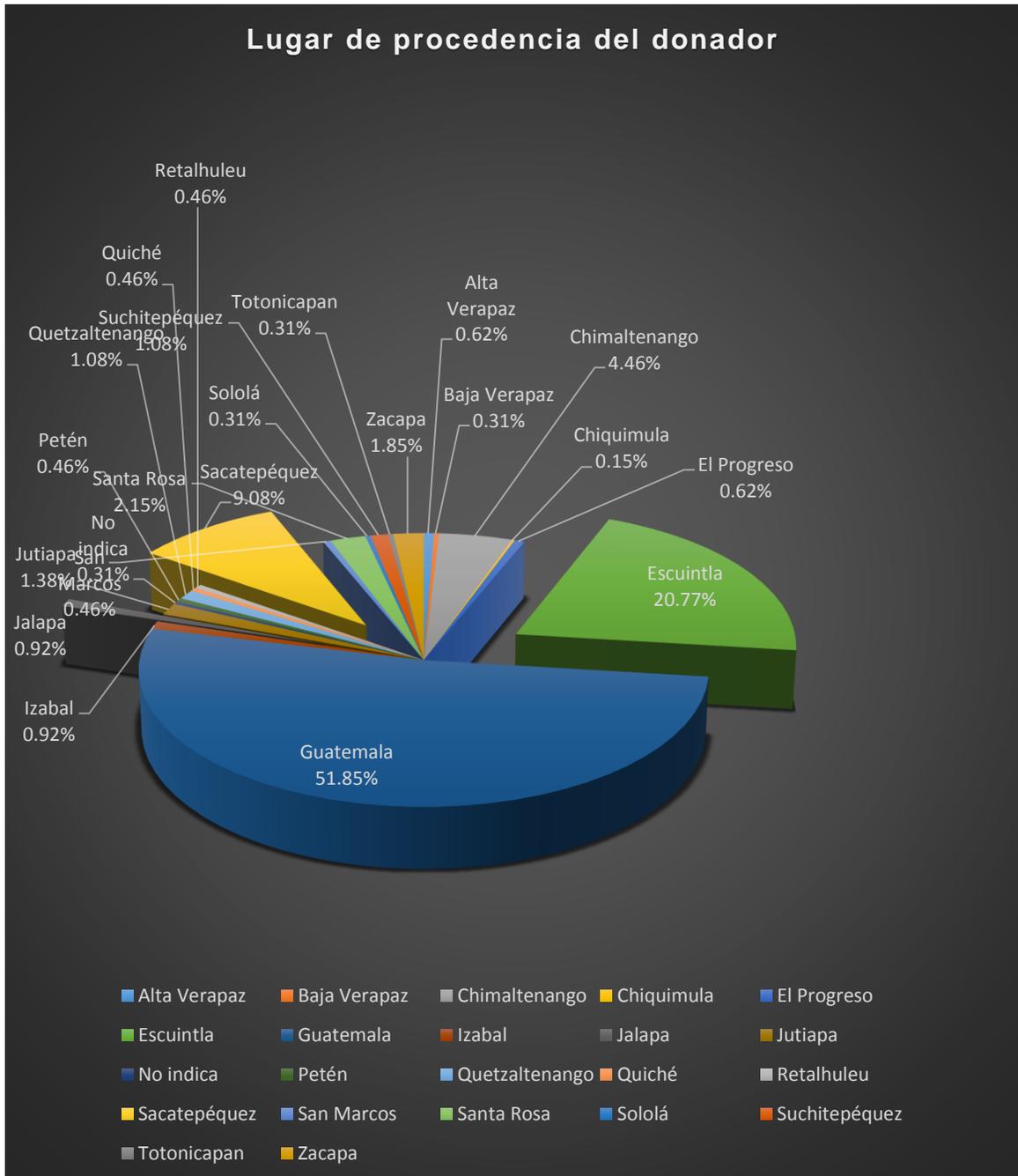
3.2.4 Tabla 4. Lugar de procedencia de los donantes

Departamento	n	%
Alta Verapaz	4	0.62%
Baja Verapaz	2	0.31%
Chimaltenango	29	4.46%
Chiquimula	1	0.15%
El Progreso	4	0.62%
Escuintla	135	20.77%
Guatemala	337	51.85%
Izabal	6	0.92%
Jalapa	6	0.92%
Jutiapa	9	1.38%
No indica	2	0.31%
Petén	3	0.46%
Quetzaltenango	7	1.08%
Quiché	3	0.46%
Retalhuleu	3	0.46%
Sacatepéquez	59	9.08%
San Marcos	3	0.46%
Santa Rosa	14	2.15%
Sololá	2	0.31%
Suchitepéquez	7	1.08%
Totonicapán	2	0.31%
Zacapa	12	1.85%

*n: No. de muestras

Fuente: Elaboración propia con base en los resultados del estudio realizado a muestras analizadas.

Gráfica 4. Lugar de procedencia de los donantes



Fuente: Elaboración propia con base en los resultados del estudio realizado a muestras analizadas.

- Se determinó la prevalencia de HTLV I/II en donantes que acuden a un banco de sangre hospitalario, usando un ensayo de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas sobre 650 donantes utilizando una muestra por conveniencia.
- Los resultados obtenidos fueron 0.15% de casos con HTLV I/II, la presencia fue determinante para justificar la necesidad de contar con esta prueba en los servicios de banco de sangre del país.
- El estudio elaborado con las muestras sanguíneas obtenidas de las 650 donantes provenientes de los distintos puntos del país, que acudieron de Marzo–Abril 2016; siendo su mayoría del departamento de Guatemala. (gráfico 4).

3.3 Discusión de resultados

Al estimar la prevalencia de HTLV I/II en una población de bajo riesgo, como lo es donadores de Banco de Sangre, los resultados fueron los esperados, al igual que si se hubiera realizado en mujeres embarazadas; de otra forma de tratarse con poblaciones de alto riesgo como usuarios de drogas inyectables, trabajadores sexuales y hombres que tienen sexo con hombres; la prevalencia en estos casos hubiera sido mayor a la resultante. De tal forma, los 650 donantes tamizados representan un 6.5% del total anual de donantes atendidos en el Banco de Sangre hospitalario, y considerando que el caso positivo encontrado representa una prevalencia de 0.15% es un valor a tomar en cuenta, ya que en Honduras uno de los países fronterizos a Guatemala donde esta implementada por ley la prueba de HTLV I/II la prevalencia es de 0.14% (Cuadro 1).

Para el tamizaje se utilizó el ensayo ARCHITECT (rHTLV-I/II) que utiliza el método de Quimioluminiscencia, tiene una especificidad $\geq 99.5\%$ con una sensibilidad de 100% y un intervalo de confianza 95% (anexo 1) con estas características

específicas del funcionamiento de la prueba nos demuestra que es una prueba precisa y exacta.

Los Bancos de Sangre del País y el Programa Nacional de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre que es el mayor ente regulador de Bancos de sangre utilizan en su mayoría para realizar sus pruebas de tamizaje el inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) de acuerdo a datos proporcionados por los mismos. Debido a que este es un método exacto, preciso y utilizado actualmente por el Programa Nacional de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre de Guatemala se aplicó como metodología para esta investigación.

En cuanto al caso positivo encontrado, es parte de los 51.85% de donantes de sangre que provienen del departamento de Guatemala un área no endémica para la infección de HTLV I/II, es de género masculino que representa al 70.62% de la muestra estudiada, por otra parte este donante fue calificado como un donante idóneo después de haber sido entrevistado, por lo que como es indicado donó sangre que pudo haber sido transfundida si la prueba de HTLV I/II no se hubiera realizado acá, por lo que toma aún más relevancia el caso, dado que las pruebas de tamizaje reglamentarias VIH, HBsAg, VHC, *Treponema pallidum*, *Trypanosoma Cruzi*, además de Anti-HBc y Citomegalovirus fueron Negativas.

Este caso toma importancia debido a que el donador es una persona asintomática, representa un potencial foco infeccioso para las personas en zonas aledañas a su comunidad que es de gran valor para el Banco de Sangre Hospitalario por la gran afluencia de donantes provenientes del departamento de Guatemala y podría aumentar los casos de HTLV I/II sino se controla de alguna forma esta situación, conjuntamente para el sistema de salud nacional mantener un tratamiento para las patologías asociadas y mejorar la calidad de vida de un paciente infectado con HTLV I/II es un costo alto que no está en condiciones de pagar debido a la crisis hospitalaria que se afronta actualmente nuestro país.

Esperemos que para el 2017 fecha donde se publica el informe de Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y del Caribe 2015-2016 Guatemala forme parte de los países que oficialmente proporcionen datos sobre la prevalencia de HTLV I/II, ya que nuestro país se ha caracterizado por mantenerse a la vanguardia en los métodos de diagnóstico infeccioso antes que muchos países centroamericanos que ya tienen implementada por ley la prueba dentro de su rutina de tamizaje.

CONCLUSIONES

- Se determinó que la prevalencia del virus linfotrópico de células T humanas -HTLV- I y II, en donadores que acuden a un Banco de Sangre Hospitalario en la ciudad de Guatemala fue de 0.15% por lo que toma importancia su implementación como prueba de tamizaje rutinario para las unidades de sangre.
- Se otorgó un documento de la investigación a los Bancos de Sangre del País y al Programa Nacional de Bancos de Sangre para evidenciar que existe prevalencia del HTLV I/II y demostrar la importancia de la realización de HTLV I/II como prueba de tamizaje dentro de su rutina.
- Fue evidenciado que la determinación de HTLV I/II debe ser incluida en las pruebas obligadas por la Ley de Servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, Decreto 87-97 de Guatemala.
- Se desarrolló una investigación que sirva como referencia actualizada para el diagnóstico de la infección por HTLV I/II en Guatemala.

RECOMENDACIONES

A partir de las conclusiones obtenidas se recomienda:

- Extender los estudios sobre prevalencia de HTLV en la población guatemalteca, porque se necesita contar con un análisis de cada uno de los departamentos del país, para hacer una comparativa nacional y poder así evaluar la implementación obligatoria de esta prueba en los Bancos de Sangre.
- A raíz de los resultados obtenidos, una alternativa metodológica sería aumentar el tamaño de la muestra para que sea hasta un punto un número un poco más proporcional a la magnitud la densidad poblacional del área en estudio.
- Según las características de los infectados con HTLV y manteniendo el carácter comparativo de futuros trabajos, otra de las opciones sería ajustarse a cuantificar el número de casos de HTLV en pacientes infectados con VIH.
- En el ámbito técnico, para las muestras de suero humano se necesita que se almacene a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, que no presente ningún rastro de fibrina y evaluar la cantidad de otros interferentes analíticos para la validez y fiabilidad de los resultados obtenidos de los equipos de inmunoanálisis.
- Adicionalmente a los resultados cualitativos obtenidos de las pruebas de HTLV, se tiene que evaluar la cantidad de virus dada por el equipo para determinar si alguna muestra se presenta en zona gris, como se realizó en este estudio.

- Fomentar campañas educativas que informen y orienten acerca del HTLV a la población general, y de manera especial, a los profesionales de la salud ya que es una enfermedad poco conocida incluso para este grupo debido a que se capacita constantemente sobre las enfermedades infecciosas que están reglamentadas y no a las que están fuera de contexto como es el caso del HTLV.

BIBLIOGRAFIA

1. **Cabello, R.** *Microbiología y Parasitología Humana*. Argentina : Editorial Médica Panamericana, S.A., 2007.
2. **Bruce Alberts, Dennis Bray, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, James D. Watson.** *Biología Molecular de la Célula*. España : Omega, 2002.
3. *Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis.* **Gessain, A., Barin, F., Vernant, J.C., Gout, O., Maurs, L., Calender, A. et al.** 1985, Lancet, págs. 407- 410.
4. **Dueñas, V.** *El Banco de Sangre*. Colombia : Programa Editorial Universidad del Valle, 2003.
5. **García, Benjamín, Espinosa, Faustina y Crespo, María.** *Técnicas de análisis hematológico*. España : Ediciones Paraninfo, S.A., 2015.
6. *RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses.* **Baltimore, D.** 1970, Nature, págs. 1209-1211.
7. *Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma.* **Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F., Bunn, P.A., Minna, J.D., Gallo, R.C.** 1980, Proc Natl Acad Sci USA, págs. 7415-7419.
8. *Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows.* **Morgan, D.A., Ruscetti, F.W. y Gallo, R.** 1976, Science, págs. 1007-1008.
9. *A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia.* **Kalyanaraman, V.S., Sarngadharan, M.G., Robert-Guroff, M., Miyoshi, I., Golde, D., Gallo, R.C.** 1982, Science, págs. 571-573.
10. *Family Retroviridae.* **Coffin, J.M., y otros.** 1995, In Virus Taxonomy. Sixth Report of the international, págs. 193-204.
11. **Kalliokoski, K., Kuusela, A., Laaksonen, S., Knuuti, J. & Nuutila, P.** *Muscle fractal vascular branching pattern and microvascular perfusion heterogeneity in endurance-trained and un trained men.* s.l. : J. Physiol, 2003.
12. *The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II.* **Roucoux, D.F., Murphy, E.L.** 2004, AIDS, págs. 144-154.

13. *HTLV-1 and innate immunity* . **Journo, C., Mahieux, R.** Viruses, págs. 1374-1394.
14. *In vivo cellular tropism of human T-lymphotropic virus type II is not restricted to CD8+ cells.* **Lal, R.B., Owen, S.M., Rudolph, D.L., Dawson, C., Prince, H.** 1995, Virology, págs. 441-447.
15. **Coffin, J.M., y otros.** *Retroviridae: The viruses and their replication* . Philadelphia : Raven Publishers, 1996.
16. *The pX protein of HTLV I is a transcriptional activator of its long terminal repeats.* **Felber, B.K., y otros.** 1985, Science, págs. 675-679.
17. *Ancient, independent evolution and distinct molecular features of the novel human T-lymphotropic virus type 4.* **Switzer, W.M., y otros.** 2009, Retrovirology, págs. 6-9.
18. *Characterization of the reverse transcriptase from a new retrovirus (HTLV) produced by a human cutaneous T-cell lymphoma cell line.* **Rho, H.M., y otros.** 1981, Virology, págs. 355-360.
19. *HTLV I induced T-cell activation.* **Buckle, G.J., Hafler, D.A. y Hollsberg, P.** 1996, J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, págs. 107-113.
20. *HTLV I tax protein interacts with cyclin dependent kinase inhibitor p16INK4A and counteracts its inhibitory activity towards CDK4.* **Suzuki, T., y otros.** 1996, Embo J, págs. 1607-1614.
21. *Interaction of the human T-cell lymphotropic virus type 1 tax transactivator with transcription factor IIA.* **Clemens, K.E., y otros.** 1996, Mol Cell Biol , págs. 4656-4664.
22. *The HTLV I Rex protein induces nuclear accumulation of unspliced viral RNA by avoiding intron excision and degradation.* **Grone, M., Koch, C. y Grassmann, R.** 1996, Virology, págs. 316-325.
23. *Leukemogenesis of adult T-cell leukemia* . **Yasunaga, J. y Matsuoka, M.** 2003, Int J Hematol, págs. 312-320.

24. *HTLV I uses HSPG and neuropilin-1 for entry by molecular mimicry of VEGF165.* **Lambert, S., Bouttier, M., Vassy, R., Seigneuret, M., Petrow-Sadowski, C., Janvier, S. et al.** 2009, *Blood*, págs. 5176-5185.
25. *Characterization of simian retrovirus genome related to human T-cell leukemia virus type I.* **Seiki, M., y otros.** 1984, Princess Takamatsu Symp, págs. 241-249.
26. *Clonal expansion of infected cells: a way of life for HTLV I.* **Wattel, E., y otros.** 1996, *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, págs. 92-99.
27. *Zaninovic, V., Galindo, J. y Blank, A. Enfermedades asociadas con el virus HTLV I.* Cali, Colombia : Fundación Mar, 1992.
28. *Identification in gelada baboons (Theropithecus gelada) of a distinct simian T-cell lymphotropic virus type 3 with a broad range of Western blot reativity.* **Van Dooren, S., y otros.** 2004, *J Gen Virol*, págs. 507-519.
29. *Cytotoxic T cell response and expression of the target antigen in HTLV I infeccion.* **Kannagi, M., Matsushita, S., Shida, H., Harada, S.** 1994, *Leukemia*, págs. 54-59.
30. *Global epidemiology of HTLV I infeccion and asociated diseases.* **Proietti, F.A., Carneiro-Proietti, A.B., Catalan-Soares, B.C. Murphy, E.L.** 2005, *Oncogene*, págs. 6058-6068.
31. *The epidemiology and clinical impact of HTLV infeccctions in Europe.* **Taylor, G.** 1999, *AIDS*, págs. 195-204.
32. *Human T-lymphotropic virus type I infeccion.* **Manns, A., Hisada, M.** 1999, *Lancet*, págs. 1951-1958.
33. *Human retroviruses.* **Weber, T., y otros.** 1992, *Baillieres Clin Haematol*, págs. 273-314.
34. *Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I.* **Hino, S., y otros.** 1985, *Jpn J Cancer*, págs. 474-480.
35. *Herpes simplex virus types 1 y 2, chlamydia, syphilis and toxoplasma in pregnant Japanese women with HTLV I.* **Hashido, M., y otros.** 1998, *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, págs. 95-97.

36. *HTLV I and HTLV II proviral load: a simple method using quantitative real-time PCR.* **Pedroso, B., Cunha, L. y Rodriguez, J.** 2006, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, págs. 548-552.
37. *Follow-up of HTLV I positive individuals in the GIPH cohort (1997-2013): Proviral load was not a prognostic marker for HAM/TSP.* **Goncalves, D., y otros.** Montreal, Canadá : Poster, 2013. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related virus. págs. 1-2213.
38. *Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV I) proviral DNA viral load among asymptomatic patients and patients with HTLV I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.* **Montanheiro, P., y otros.** 2005, Braz J Med Biol Res, págs. 1643-1647.
39. *Evidence for mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type II.* **Lal, R., y otros.** 1993, J Infect Dis, págs. 586-591.
40. *Molecular evidence of mother-to-child transmission of HTLV IIc in the Kararao Village (Kayapo) in the Amazon region of Brazil.* **Ishak, R., y otros.** 2001, Soc Bras Med Trop, págs. 519-525.
41. *Neutralizing antibody to vesicular stomatitis virus (HTLV I) pseudotype in infants born to seropositive mothers.* **Iwahara, Y., y otros.** 1993, Jpn J Cancer Res, págs. 114-116.
42. *Epidemiological features of HTLV I and adult T cell leukemia.* **Tajima, K. y Cartier, L.** 1995, Intervirology, págs. 238-246.
43. *Transmission routes of HTLV I: an analysis of 66 families.* **Take, H., y otros.** 1993, Jpn J Cancer Res, págs. 1265-1267.
44. *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.* **Stuver, S., y otros.** 1993, J Infect Dis, págs. 57-65.
45. *Sexual transmission of human T-cell leukemia virus type I associated with the presence of anti-Tax antibody.* **Chen, Y., y otros.** 1991, Proc Natl Acad Sci USA, págs. 1182-1186.

46. *Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV I)*. **Murphy, E., y otros.** 1989, Ann Intern Med, págs. 555-560.
47. *Human T-lymphotropic virus type-I and hepatitis A, B and C virus in Nepal: a serological survey*. **Nakashima, K., y otros.** 1995, J Trop Med Hyg, págs. 347-350.
48. *Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load*. **Kaplan, J., y otros.** 1996, The Retrovirus Epidemiology Donor Study Groups. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, págs. 193-201.
49. *Lack of evidence of HTLV I/II infection in T CD8 malignant or reactive lymphoproliferative disorders in France: a serological and/or molecular study of 169 cases*. **Fouchard, N., y otros.** 1995, Leukemia, págs. 2087-2092.
50. *Pulmonary function testing in HTLV I and HTLV II infected humans: a cohort study*. **Murphy, E., y otros.** 2003, BMC Pulm Med.
51. *Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides: evidence that human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV II) as well as HTLV I may play a role in the disease*. **Zucker-Franklin, D., Hooper, W. y Evatt, B.** 1992, Blood, págs. 1537-1545.
52. *Molecular and cellular interactions of HIV-1/HTLV coinfection and impact on AIDS progression*. **Casoli, C., Pilotti, E. y Bertazzoni, U.** 2007, AIDS Rev, págs. 140-149.
53. **Salud, Organización Panamericana de la.** *Suministros de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y el Caribe 2012 y 2013*. Washington, DC : OPS, 2015.
54. **Ruiz, V. y Moreno, S.** *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. España : Editorial Medica Panamericana, 2006.
55. *Diccionario Enciclopédico Mega Siglo XXI*. Colombia : Grupo Editorial Norma, 2001.
56. **CONAP.** *Política nacional y estrategias para el desarrollo del sistema guatemalteco de áreas protegidas*. Guatemala : Consejo Nacional de Áreas Protegidas (USAID y Gobierno de Guatemala), 1999. 29.

57. *Guatemala*. **Escobedo, J.C.** Santa Barbara, C.A. : Lower division cultural sites, 2001.
58. **INE.** *Caracterización Departamental, Guatemala 2012.* Guatemala, Guatemala : Instituto Nacional de Estadística , 2013.
59. **DATA, Population.** *Población de áreas metropolitanas.* s.l. : Population data, 2012.
60. **Guatemala, Instituto Nacional de Estadística.** Censo Nacional de Población y VI de habitación 2002. [En línea] 10 de Noviembre de 2002. [Citado el: 25 de Abril de 2016.] <http://www.ine.gob.gt/index.php/demografia-y-poblacion/42-demografiaypoblacion/75-censo2002>.
61. **Guzmán, J.** Centro de formación vocacional, "Mixco, Guatemala". [En línea] 2011. [Citado el: 26 de Abril de 2016.] http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/02/02_2850.pdf.
62. **COMODES, Instituto de Estudios y Capacitación Cívica.** *Diccionario Municipal de Guatemala.* Guatemala : s.n., 2001.
63. **Rodriguez, H.** *El Banco de Sangre y la Medicina Transfusional.* México, D.F. : Editorial Medica Panamericana, 2004.
64. *Leucemia/Linfoma T del adulto en Chile.* **Cabrera, M.** 1999, Revista Médica Chile, págs. 935-944.
65. *Evidence among blood donors for a 30 years old epidemic of human T lymphotropic virus type II infection in The United States.* **Murphy, E., y otros.** 1999, J. Infect Dis, págs. 1777-1783.
66. *Human T-Lymphotropic virus (HTLV) types I/II infection in sexual contacts and family members of blood donors who are seropositive for HTLV type I or II.* **Sullivan, M., y otros.** 1993, Transfusion, págs. 585-590.
67. *Virus Linfotrópico Humano de células T tipo I (HTLV-I).* **Cuba, Juan.** 2004, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública., pág. 259.
68. *Veinte años de investigación sobre HTLV-I y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales.* **Verdonck, K. y Gotuzzo, E.** 2010, Acta Médica Peruana.

69. *New diagnoses of HTLV infection in England Wales.* **Dougan, S., Smith, R. y Tosswill, C.J.** 2005, Euro Surveil, págs. 2002-2004.
70. *Efficacy of donor screening for HTLV-I and the natural history of transfusion-tramitted infection .* **Inaba, S., Okochik y Sato, H.** 1999, Transfusion, págs. 1104-1110.
71. *Persistence of HTLV-I in blood components after leukocyte depletion.* **Pennington, J., Taylor, P. y Sutherland, J.** 2002, Blood, págs. 677-681.
72. *The risk of transfusion-tramitted viral infections.* **Schreiber, G., Bush, M. y Kleinman, S.** 1996, N Engl J of Med, págs. 1685-1690}.
73. *GLUT 1 is not the primary binding receptor but is associated with cell-to-cell transmission of human T-cell leukemia virus type 1.* **Takenouchi, N., Jones, K.S., Lisinski, I., Fugo, K., Yao, K., Cushman, S.W., et al.** 2007, J Virol, págs. 1506-1510.
74. *Human T-lymphotropic virus-1 visualized at the virological synapse by electron tomography.* **Majorovits, E., Nejmeddine, M., Tanaka, Y., Taylor, G.P., Fuller, S.D., Bangham, C.R.** 2008, PLoS One, pág. 2251.
75. **Berini, C.** *Virus linfotrópico T-humano tipo 1 y 2 (HTLV I/II): optimización del diagnóstico y epidemiología molecular en distintas poblaciones de Argentina.* Argentina : Biblioteca Digital FCEN-UBA, 2010.
76. *Infecciones por VIH-2 y HTLV I/II en España.* **Toro, Carlos, y otros. 03,** Madrid : EISevier, 2004, Vol. 22

ANEXOS

Anexo 1. Inserto ARCHITEC Rhtlv-I/II, Marca Abbott



ARCHITEC
rHTLV-I/II

REF 6L61-25

REF 6L61-35

REF 6L61-30



es

rHTLV-I/II
6L61
G5-6655/R06
B6L613

Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en noviembre de 2014.

Lea atentamente estas instrucciones de uso antes de utilizar este producto. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados de este ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

■ NOMBRE ARCHITEC rHTLV-I/II

■ FINALIDAD DE USO

El ensayo ARCHITEC rHTLV-I/II es un inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMA) para la detección cualitativa de anticuerpos frente al virus T-Integrítico humano de tipo I y tipo II (anti-HTLV-I y anti-HTLV-II) en suero y plasma humano, incluyendo especímenes recogidos post-mortem (sin líquido cefalorraquídeo).

El ensayo ARCHITEC rHTLV-I/II se utiliza como ayuda en el diagnóstico de las infecciones por HTLV-I y HTLV-II y como análisis de cribado para evitar la transmisión del HTLV-I y HTLV-II en receptores de sangre, hemoderivados, células, tejidos y órganos.

■ RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El HTLV-I y HTLV-II son retrovirus humanos de tipo C estrechamente relacionados.^{1,2} El HTLV-I se ha asociado etiológicamente con neoplasias y diversos trastornos neurológicos desmielinizantes, entre los que se incluyen: leucemia de células T del adulto (ATL),³ paraparesia espástica tropical (TSP),⁴⁻⁶ mielopatía asociada al HTLV-I (HAM),⁷ y, más recientemente polimiositis asociada al HTLV-I, artritis y dermatitis infecciosas.^{8,9} La asociación del HTLV-II con la patogénesis de la leucemia no está establecida; no obstante, existen indicios que lo relacionan con una enfermedad neurodegenerativa semejante a HAM/TSP¹⁰ y en ocasiones también con enfermedades linfoproliferativas.¹¹

La infección por HTLV-I es endémica en el sur de Japón¹², en el Caribe¹³, en algunas zonas de África¹⁴, en América Central y Sudamérica¹⁵ y se ha detectado también en Melanesia¹⁶ y en el centro y el norte de Australia¹⁷, mientras que el HTLV-II es endémico entre ciertas poblaciones de indígenas americanos.¹⁸ Tanto el HTLV-I como el HTLV-II se distribuyen por todo el mundo entre poblaciones expuestas a un alto riesgo de contraer infecciones, tales como drogodependientes por vía intravenosa, profesionales del sexo y pacientes de clínicas de enfermedades de transmisión sexual.^{19, 20} El HTLV-I y HTLV-II se transmiten por contacto sexual, por transfusión al exponerse a hemoderivados infectados o por el uso de drogas por vía intravenosa o por infección por vía perinatal durante la lactancia. La detección de los anticuerpos frente al HTLV-I y frente al HTLV-II sirve como ayuda en el diagnóstico de infecciones por HTLV y para garantizar la seguridad de las reservas de sangre.

■ PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

El ensayo ARCHITEC rHTLV-I/II es un inmunoensayo de dos pasos para la detección cualitativa de anticuerpos frente al HTLV-I y HTLV-II en suero y plasma humano que utiliza la tecnología CMA con protocolos de ensayos flexibles, denominados Chemflex.

1. Se combinan la muestra y el diluyente de ensayo. Se combinan una alícuota de la muestra pretratada y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de HTLV-I/HTLV-II en una nueva

cubeta de reacción. Los anticuerpos anti-HTLV-I/HTLV-II presentes en la muestra se unen a las micropartículas recubiertas de péptido sintético HTLV-I/HTLV-II y de antígeno recombinante HTLV-II.

2. Después del lavado, los conjugados (péptido sintético HTLV-I/HTLV-II y antígeno recombinante HTLV-II) marcados con acridinio se unen a los anticuerpos anti-HTLV-I/HTLV-II.
3. Las soluciones preactivadas y activadas se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado.
4. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre el anticuerpo anti-HTLV-I/HTLV-II presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del ARCHITEC System.

La presencia o la ausencia de anti-HTLV-I/HTLV-II en el espécimen se determina comparando la señal quimioluminiscente de la reacción con la señal del punto de corte determinada a partir de una calibración activa. Si la señal quimioluminiscente de la reacción es superior o igual a la señal del punto de corte, el espécimen se considera reactivo para los anticuerpos anti-HTLV-I y/o anti-HTLV-II. La región inmunodominante de gp21 es 100% idéntica entre el genoma vírico del HTLV-I y del HTLV-II, y la homología total entre las dos proteínas gp21 es de un 86%. La homología además entre los dos péptidos gp46 es de un 66% y, por tanto, los inusuales reactivos seleccionados (péptidos sintéticos (gp46) y antígenos recombinantes (gp21)) en este ensayo son capaces de detectar simultáneamente anticuerpos para HTLV-I y HTLV-II.

Si desea más información sobre el sistema y la tecnología del ensayo, consulte el capítulo 3 del Manual de operaciones del sistema ARCHITEC.

■ REACTIVOS

Contenido del equipo

ARCHITEC rHTLV-I/II 6L61

NOTA: algunas presentaciones del equipo no se encuentran disponibles en todos los países ni se pueden utilizar con todos los ARCHITEC Systems. Si desea más información, póngase en contacto con su distribuidor local de Abbott.

REF.	6L61-25	6L61-35	6L61-30
	100	500	2000
■ MICROPARTÍCULAS	1 x 6,8 ml	1 x 27,0 ml	4 x 27,0 ml
■ GENEPRIME	1 x 5,0 ml	1 x 26,3 ml	4 x 26,3 ml
■ ARMY REAGENT	1 x 7,7 ml	1 x 30,2 ml	4 x 30,2 ml
■ MICROPARTÍCULAS	Micropartículas recubiertas de péptido sintético HTLV-I/HTLV-II y antígeno recombinante HTLV-II en solución salina con tampón TRIS. Conservante: ProCln 950 y ácido fólico.		
■ GENEPRIME	Péptido sintético HTLV-I/HTLV-II y antígeno recombinante HTLV-II marcados con acridinio en tampón HEPES con estabilizantes proteínicos y detergentes. Conservante: ProCln 950.		
■ ARMY REAGENT	Diluyente de ensayo rHTLV-I/II que contiene tampón TRIS y detergente. Conservante: ProCln 950 y ácido fólico.		

Otros reactivos

MEMBRANA SOLUCIÓN Solución preactivadora ARCHTECT que contiene 1,32% (p/v) de peróxido de hidrógeno.

MEMBRANA REACTIVO Solución activadora ARCHTECT que contiene hidróxido de sodio 0,35 N.

MEMBRANA TAMPÓN Tampón de lavado ARCHTECT que contiene solución salina con tampón fosfato. Conservantes: agentes antimicrobianos.

Advertencias y precauciones

- **MS**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*

Precauciones de seguridad

ATENCIÓN: este producto requiere el manejo de especímenes humanos. Se recomienda considerar todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y manejarlos siguiendo las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que puedan contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.^{MS2}

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a: **MEMBRANA REACTIVO** y **MEMBRANA TAMPÓN**

	
ATENCIÓN	Contiene mercurio y ácido fólico.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
H403	En contacto con ácidos libres gases muy tóxicos.
Prevención	
P201	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P273	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P303	Llevar guantes/prenda/gafas de protección.
Respuesta	
P303+P361	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con abundante agua.
P333+P313	En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.
P361+P354	Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:

CONJUNTO	
	
ATENCIÓN	Contiene mercurio.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
Prevención	
P201	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P273	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P303	Llevar guantes/prenda/gafas de protección.
Respuesta	
P303+P361	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con abundante agua.
P333+P313	En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.
P361+P354	Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbot.

Si desea más información sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el capítulo II del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

Manejo de los reactivos

- No utilice los equipos de reactivos una vez transcurrida la fecha de caducidad.
- No mezcle entre sí reactivos del mismo equipo ni de equipos diferentes.
- Antes de cargar el equipo de reactivos en el sistema por primera vez, mezcle el frasco de micropartículas para reanudar las micropartículas que se hayan podido asentar durante el envío. Si desea más información sobre cómo mezclar las micropartículas, consulte el apartado PROCEDIMIENTO, Procedimiento del ensayo de estas instrucciones de uso.
- Se **DEBEN** utilizar septos (tapones de protección) para evitar la evaporación y la contaminación de los reactivos y para asegurar su buen estado. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se utilizan los septos según lo indicado en estas instrucciones de uso.
 - Para evitar la contaminación, utilice guantes limpios cuando coloque un septo en un frasco de reactivo destapado.
 - Una vez que haya colocado un septo en el frasco de reactivo abierto, no invierta el frasco, ya que el reactivo se puede derramar y esto podría afectar a los resultados del análisis.
 - Con el tiempo, los residuos líquidos podrían secarse en la superficie del septo. Generalmente se trata de sales secas que no afectan al funcionamiento del ensayo.

Si desea más información sobre las precauciones de manejo durante el funcionamiento del sistema, consulte el capítulo 7 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

Almacenamiento de los reactivos

Si se almacenan y se manejan según las instrucciones, los reactivos se mantienen estables hasta la fecha de caducidad.

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
Sin abrir/ Abierto*	2 °C - 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Pueden utilizarse inmediatamente tras la retirada de su almacenamiento entre 2 °C y 8 °C. Almacénelos en posición vertical.
En el sistema	Temperatura del sistema	30 días	Deséchelos después de 30 días. Si desea más información sobre el control del tiempo de almacenamiento en el sistema, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

* Los reactivos se pueden almacenar dentro o fuera del ARCHTECT System. Si los reactivos se sacan del sistema, almacénelos a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (con los septos y los tapones para los reactivos) en posición vertical. Si almacena los reactivos fuera del sistema, se recomienda que los guarde en sus bandejas y cajas originales para asegurarse de que permanecen en posición vertical. Si el trazo de micropartículas no se almacena en posición vertical (con un septo instalado) durante el almacenamiento refrigerado fuera del sistema, el equipo de reactivos se debe desechar. Si desea información sobre cómo descargar los reactivos, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

Indicaciones de descomposición de los reactivos

Si el valor de un control se encuentra fuera del intervalo especificado, puede ser indicio de una descomposición de los reactivos o de errores técnicos. Los resultados de estos ensayos no son válidos y el análisis de las muestras se debe repetir. A veces es necesario calibrar de nuevo. Si desea más información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el capítulo 10 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

■ FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

Antes de realizar el ensayo, se debe instalar el fichero del ensayo ARCHTECT RHTLV-II en ARCHTECT System. Esta instalación se efectúa mediante el CD-ROM de ensayos ARCHTECT System. Si desea más información sobre la instalación del fichero del ensayo, y sobre la visualización y la modificación de los parámetros del ensayo, consulte el capítulo 2 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

Si desea información sobre la impresión de los parámetros del ensayo, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

Si desea más información sobre el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

■ RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LOS ESPECÍMENES PARA EL ANÁLISIS

Tipos de especímenes

Tipos de especímenes validados para su uso con este ensayo:

Tipos de especímenes	Tubos de recogida
	Suero
Suero humano	Tubos con separador de suero
	Tubos con coágulo
	Tubos con separador de plasma (heparina de litio)
	EDTA de potasio
	Citrato sódico
Plasma humano	Heparina de sodio
	Heparina de litio
	Oxalato potásico
	CPDA-1
	ACD
	CPD

- No se han validado para este ensayo otros tipos de tubos que no sean los enumerados.
- Con anticoagulantes líquidos, los valores de los resultados obtenidos en los distintos especímenes de pacientes pueden verse disminuidos debido al efecto de dilución.
- El instrumento no puede comprobar el tipo de espécimen utilizado. Por lo tanto, el usuario tiene la responsabilidad de comprobar que se haya utilizado el tipo de espécimen adecuado para este ensayo.
- Se ha determinado la eficacia de este ensayo en su uso con especímenes de sangre de cadáveres (especímenes recogidos post mortem, sin tajo cardíaco). Si desea obtener información detallada, consulte el apartado *Análisis de especímenes de sangre de cadáveres*.

Condiciones de los especímenes

- No utilice especímenes en las siguientes condiciones:
 - inactivados con calor
 - mezclados
 - intensamente hemolizados (hemoglobina > 500 mg/dl)
 - con contaminación microbiana evidente
 - líquidos corporales que no sean suero y plasma humano
- Para obtener resultados exactos, los especímenes de suero y plasma no deben presentar fibrina, eritrocitos ni partículas en suspensión. Los especímenes de suero de pacientes en tratamiento con anticoagulantes o terapia trombolítica, podrían tener fibrina debido a la formación incompleta del coágulo.
- Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables para evitar la contaminación cruzada.
- No se observaron diferencias cualitativas en los resultados entre controles experimentales y un mínimo de 10 especímenes no reactivos y 10 especímenes reactivos con sustancias añadidas al analizarlos con concentraciones elevadas de bilirrubina (20 mg/dl), triglicéridos (3000 mg/dl), proteínas (10 g/dl), eritrocitos (0,4% v/v) o hemoglobina (500 mg/dl).

Preparación para el análisis

- Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de especímenes. La separación por gravedad no es suficiente para la preparación de los especímenes.
- Mezcle bien los especímenes descongelados en un agitador de tubos tipo Vortex a baja velocidad o mezclándolos 10 veces. Compruebe visualmente los especímenes. Si observa capas o estratificación, siga mezclando hasta que los especímenes sean visiblemente homogéneos.

- Antes del análisis y para asegurar la reproducibilidad de los resultados, los especímenes deben transferirse a un tubo de centrifuga y centrifugarse a una FCR (fuerza centrífuga relativa) de 10000 durante 10 minutos a:
 - contengan fibrina, eritrocitos u otras partículas en suspensión,
 - es necesario repetir el análisis o
 - se congelaron y se descongelaron.
- Para el análisis, dispense el espécimen aclarado en una copa de muestra o en un tubo secundario.
- Los especímenes centrifugados con una capa de lípidos en la superficie se deben transferir a una copa de muestra o a un tubo secundario. Procure transferir sólo el espécimen clarificado sin el material lipídico.
 - Compruebe que no haya burbujas en los especímenes. Si las hubiera, retírelas con un bastoncillo antes del análisis. Para evitar la contaminación cruzada, utilice un bastoncillo nuevo para cada espécimen.

Almacenamiento de los especímenes

Tipo de espécimen	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento
Suero/Plasma	15 °C - 30 °C	a 3 días
	2 °C - 8 °C	a 14 días
	Igual o inferior a -20 °C	--

Los especímenes se pueden almacenar con o sin el coligulo, los eritrocitos o el gel separador.

Si el análisis se retrasa por un periodo de tiempo superior al recomendado para su almacenamiento, retire el coligulo o los eritrocitos del suero o plasma y almacene la muestra congelada (a una temperatura inferior o igual a -20°C).

Aunque tras 6 ciclos de congelación y descongelación no se han observado diferencias cualitativas entre controles experimentales y un mínimo de 10 especímenes no reactivos o reactivos con sustancias añadidas, no se recomienda someter las muestras a múltiples ciclos de congelación y descongelación.

Transporte de los especímenes

- Los especímenes se deben empaquetar y etiquetar de acuerdo con las normativas vigentes que rigen el transporte de especímenes clínicos y sustancias infecciosas.
- Se recomienda retirar el coligulo, los eritrocitos o el gel separador de los especímenes.
- Los especímenes se pueden enviar a temperatura ambiente.
- No sobrepase el tiempo de almacenamiento mencionado anteriormente.

Análisis de especímenes de sangre de cadáveres

- Se ha determinado la eficacia de este ensayo en su uso con especímenes de sangre de cadáveres (especímenes recogidos post mortem, sin latido cardíaco) recogidos hasta 18,5 horas después de la muerte. La eficacia se estableció con 50 especímenes de sangre de cadáveres con sustancias añadidas y 50 especímenes de cadáveres sin sustancias añadidas.²⁴
- No se ha validado el análisis de especímenes de sangre de cadáveres de pacientes con dilución plasmática debido a transfusiones de > 1000 ml de sangre o coloides en las últimas 48 horas o transfusiones de cristaloídes > 1000 ml 1 hora antes de recoger los especímenes (o cualquier combinación de éstas).
- Siga la normativa o las instrucciones generales para la recogida, el almacenamiento y el manejo.

- Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de especímenes de suero o plasma. Después de la centrifugación inicial, transfiera el sobrenadante a un tubo de centrifuga y centrifúguelo a una FCR (fuerza centrífuga relativa) de 10000 durante 10 minutos. Si los especímenes no se procesan directamente después de la centrifugación inicial, se recomienda retirar el sobrenadante del coligulo, los eritrocitos o el gel separador hasta el procesamiento.
- Tras su recogida, los especímenes de sangre de cadáveres se pueden almacenar hasta 7 días entre 2 °C y 8 °C o hasta 3 días a una temperatura entre 15 °C y 30 °C.
- No se observaron diferencias cualitativas para especímenes de sangre de cadáveres (no reactivos o reactivos con sustancias añadidas) cuando se sometieron a 3 ciclos de congelación y descongelación. No obstante, se recomienda no someter las muestras a múltiples ciclos de congelación y descongelación.

PROCEDIMIENTO

Materiales suministrados

ELI ARCHITECT rHTLV-III Reagent Kit (equipo de reactivos)

Materiales necesarios pero no suministrados

- ARCHITECT rHTLV-III Assay file (Fichero del ensayo) disponible en el CD-ROM de ensayos en formato electrónico ARCHITECT System que se encuentra en www.abbottdiagnostics.com.
- ELI-01 ARCHITECT rHTLV-III Calibrator (calibrador)
- ELI-10 ARCHITECT rHTLV-III Controls (controles)
- ARCHITECT Pre-Trigger Solution (solución preactivada)
- ARCHITECT Trigger Solution (solución activadora)
- ARCHITECT Wash Buffer (tampón de lavado)
- ARCHITECT Reaction Vessels (cubetas de reacción)
- ARCHITECT Sample Cups (copas de muestra)
- ARCHITECT Septum (septos [tapones de protección])
- ARCHITECT Replacement Caps (tapones para los reactivos)
- Pipetas o puntas de pipetas (opcionales) para dispensar los volúmenes especificados en la pantalla de peticiones de pacientes o de controles.

Si desea más información sobre los materiales necesarios para los procedimientos de mantenimiento, consulte el capítulo 9 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Procedimiento del ensayo

- Antes de cargar el equipo de reactivos en el sistema por primera vez, mezcle el frasco de micropartículas para resuspender las micropartículas que se hayan podido asentar durante el envío. Una vez que haya cargado las micropartículas por primera vez, no será necesario volver a mezclarlas.
 - Invierta el frasco de micropartículas 36 veces.
 - Compruebe visualmente que las micropartículas del frasco se hayan resuspendido. Si las micropartículas continúan adheridas al frasco, siga invirtiendo el frasco hasta que éstas estén completamente resuspendidas.
 - Si las micropartículas no se resuspenden, NO UTILICE ESTE PRODUCTO. Póngase en contacto con su representante local de Abbott.
 - Una vez que las micropartículas se hayan resuspendido, desate el tapón y coloque un septo (tapón de protección) en el frasco. Si desea más información sobre cómo colocar los septos, consulte el apartado Manejo de los reactivos de estas instrucciones de uso.
- Cargue el equipo de reactivos en el ARCHITECT System.
 - Compruebe que tiene todos los reactivos necesarios.
 - Asegúrese de que todos los frascos de reactivos tengan septos (tapones de protección).

- Si lo considera necesario, realice una calibración.
 - Si desea información sobre la petición de calibraciones, consulte el capítulo 6 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.
- Solicite los ensayos en el sistema.
 - Si desea información sobre la petición de especímenes de pacientes y controles, y sobre el funcionamiento del analizador en general, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.
- El sistema calcula el volumen mínimo de la copa de muestra y lo imprime en el informe de la lista de peticiones. Para evitar al máximo la evaporación, asegúrese de que haya el volumen adecuado en la copa de muestra antes de realizar el ensayo. Número máximo de replicados analizados por cada copa de muestra: 10
 - **Prioritario:**
 - Volumen de muestra para el primer análisis: 100 µl
 - Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 100 µl
 - **a 3 horas en el sistema:**
 - Volumen de muestra para el primer análisis: 100 µl
 - Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 100 µl
 - **> 3 horas en el sistema:** se necesita volumen de muestra adicional. Si desea más información sobre la evaporación de las muestras y los volúmenes de muestra necesarios, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.
 - Si utiliza tubos primarios o con alícuotas, use las marcas de nivel de muestra para asegurarse de que haya suficiente espécimen de paciente.
- Prepare el calibrador y los controles ARCHTECT rHTLV-1/2.
 - Antes de su uso, invierta delicadamente los frascos de los calibradores y de los controles para mezclar su contenido.
 - Sostenga los frascos verticalmente y dispense los volúmenes recomendados en la copa de muestra correspondiente.
 - **Volúmenes recomendados:**
 - para cada calibrador: 20 gotas
 - para cada control: 10 gotas
- Cargue las muestras.
 - Si desea información sobre cómo cargar las muestras, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.
- Pulse la tecla PROCESAR.
- Si desea información sobre los principios del funcionamiento, consulte el capítulo 3 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.
- Para garantizar un funcionamiento óptimo, es importante realizar los procedimientos de mantenimiento habituales descritos en el capítulo 9 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT. El mantenimiento podrá ser más frecuente si los procedimientos de su laboratorio así lo requieren.

Procedimientos para la dilución de los especímenes

Los especímenes no se pueden diluir para el ensayo ARCHTECT rHTLV-1/2.

Calibración

- Analice el calibrador 1 por triplicado. El calibrador se debe cargar con prioridad.
 - Se debe analizar una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración para evaluar la calibración del ensayo. Asegúrese de que los valores de los controles se encuentren dentro de los intervalos de valores aceptables especificados en las instrucciones de uso de los controles correspondientes.
- Una vez que la calibración del ensayo ARCHTECT rHTLV-1/2 haya sido aceptada y almacenada, no hace falta volver a calibrar cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:
 - se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo o
 - los controles no se encuentren dentro del intervalo especificado.
- Si desea más información sobre cómo realizar una calibración del ensayo, consulte el capítulo 6 del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

Procedimientos de control de calidad

El requisito de control de calidad recomendado para el ensayo ARCHTECT rHTLV-1/2 es el análisis de una muestra única de cada uno de los controles, cada 24 horas, cada día de su uso. Si los procedimientos de control de calidad de su laboratorio así lo requieren, se pueden utilizar los controles más frecuentemente para verificar los resultados de los análisis.

Cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de valores aceptables para los controles con el fin de garantizar el funcionamiento adecuado del ensayo. Los valores de los controles ARCHTECT rHTLV-1/2 se deben encontrar dentro de los intervalos de valores aceptables especificados en las instrucciones de uso de los controles. Si un control se encuentra fuera del intervalo especificado, los resultados del análisis no son válidos y se deben repetir. Puede ser necesario calibrar de nuevo.

Verificación de las especificaciones analíticas del ensayo

Si desea más información sobre los protocolos de verificación de las especificaciones analíticas del ensayo, consulte el apéndice II del Manual de operaciones del sistema ARCHTECT.

El ensayo ARCHTECT rHTLV-1/2 pertenece al grupo de métodos 5, excepto la sensibilidad funcional.

RESULTADOS

ARCHTECT iSystem calcula el punto de corte a partir del valor medio de la señal quimioluminiscente (URL) de tres replicados del calibrador 1 multiplicado por 0,25 y almacena el resultado.

Cálculo

El ensayo ARCHTECT rHTLV-1/2 calcula los resultados según el punto de corte determinado con los cálculos siguientes.

- $URL \text{ del punto de corte} = \text{valor medio de URL del calibrador 1} \times 0,25$
- $S/CO = URL \text{ de la muestra} / URL \text{ del punto de corte}$
- Los URL del punto de corte se almacenan para cada calibración del lote de reactivos.
- ARCHTECT iSystem calcula un resultado basándose en el cociente entre los URL de la muestra y el valor de los URL del punto de corte para cada espécimen y para cada control.

Interpretación de los resultados

- Los especímenes con valores $S/CO < 1,00$ se consideran no reactivos (NR).
- Los especímenes con valores $S/CO \geq 1,00$ se consideran reactivos (R).

NOTA: todos los especímenes que resulten inicialmente reactivos deben centrifugarse y volverse a analizar por duplicado. Si desea más información, consulte el apartado RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LOS ESPÉCIMENES PARA EL ANÁLISIS de estas instrucciones de uso.

Si desea más información sobre la configuración del ARCHITECT iSystem para usar la interpretación de los resultados en zona gris (dudosos), consulte el capítulo 2 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT. El sistema ARCHITECT System no utiliza la interpretación de resultados en zona gris (dudosos) de la pantalla de interpretaciones de ARCHITECT a no ser que se configure esta opción.

Alertas

Para algunos resultados puede aparecer información en la columna de alertas. Si desea una descripción de las alertas que pueden aparecer en esta columna, consulte el capítulo 2 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Si los resultados del ensayo no son coherentes con los datos clínicos, se recomienda realizar análisis adicionales para confirmar los resultados.
- Los anticuerpos heterofílicos presentes en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoanálisis *in vitro*. Las muestras de pacientes habitualmente en contacto con animales o con productos procedentes de suero animal pueden ser propensas a esta interferencia y dar valores anómalos. Para fines diagnósticos puede ser necesaria información adicional.²⁸

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

Imprecisión

El ensayo ARCHITECT rHTLV-III se ha diseñado para tener una imprecisión tal que el CV total** sea < 10% para especímenes dentro del intervalo de valores del cociente muestra/punto de corte (S/CO) 1,00 a 6,00. El estudio se realizó en un laboratorio interno y dos externos con un analizador cada uno. Se analizó por cuatrigrado un panel formado por tres lotes de controles diferentes y dos especímenes de plasma humano con tres lotes de reactivos y un calibrador por laboratorio. Se usaron un total de tres lotes distintos de calibradores. Cada combinación de instrumentos, muestras y lotes de reactivos se analizó en cuatro series analíticas. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 1.*

Tabla 1: Imprecisión del ensayo ARCHITECT rHTLV-III

Muestra	n	S/CO medio	Intraesal		Total**	
			EL	CV %	EL	CV %
Control negativo	432	0,70	0,07	23,01	0,08	25,24
Control positivo	432	4,85	0,15	3,00	0,17	4,31
Plasma humano HTLV I	144	1,77	0,06	3,31	0,07	3,73
Plasma humano HTLV II	144	1,82	0,07	3,66	0,07	3,88

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. La imprecisión podría ser mayor en muestras con resultados reactivos altos sin que varíen los resultados cualitativos.

** La imprecisión total es una combinación de la intraesal, la interesal y la interanal.

Especificidad

El ensayo ARCHITECT rHTLV-III se ha diseñado para tener una especificidad > 99,5% sobre grupos donantes de sangre y > 99,0% sobre grupos de hospitalizados/de diagnóstico. Se realizó un estudio en dos laboratorios externos y un laboratorio interno con un total de 5446 especímenes de suero y plasma recogidos en seis centros de donaciones de sangre y 692 especímenes de pacientes hospitalizados/de diagnóstico. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 2.*

Tabla 2: Especificidad del ensayo ARCHITECT rHTLV-III

Categoría	n	R (%)	RR (%)	Especificidad	
				tras el análisis de reactivos	intervalo de confianza del 95%
Suero	5382	2 (0,36)	2 (0,36)	99,64% (0,626 / 0,682)	99,64% - 99,99%
Suero	282	2 (0,71)	2 (0,71)	99,29% (0,62 / 0,962)	99,29% - 100%
Grupos de suero de pacientes hospitalizados	5446	4 (0,07)	3 (0,05)	99,95% (0,942 / 0,966)	99,94% - 99,99%
Hospitalizados/de diagnóstico	692	1 (0,14)	1 (0,14)	99,86% (0,9 / 0,992)	99,86% - 100%

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Sensibilidad

El ensayo ARCHITECT rHTLV-III se ha diseñado para tener una sensibilidad equivalente o mayor que un equipo de diagnóstico comercializado.

Se analizó un total de 201 especímenes reactivos de anti-HTLV-I y 105 de anti-HTLV-II obteniendo una sensibilidad de un 100% (406 / 406) y un intervalo de confianza del 95% 99,10% - 100%. Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. Dichos valores se obtuvieron en un estudio genealógico en el que se analizaron especímenes de individuos con infección por HTLV.

Interferencias

Se realizaron estudios complementarios para evaluar otras posibles interferencias por diversas enfermedades en el ensayo ARCHITECT rHTLV-III. Se analizó un total de 260 especímenes pertenecientes a las siguientes categorías: infecciones víricas (VHB, HSV, CMV, VHC, VEB, VIH-1, VIH-2); micóticas (por levaduras) / por protozoos / infecciones bacterianas (*T. pallidum*, *T. gonorrhoeae*, *C. coli*, *C. trachomatis*, *H. pneumoniae*); autoinmunitarias (factor reumatoide (FR)), anticuerpos antinucleares (ANA), otras situaciones (mujeres embarazadas de todos los trimestres, mujeres multiparas, IgG elevada, IgM elevada, gammaglobulina monoclonal y policlonal, vacunados frente a la gripe, pacientes en hemodilísis, hemofílicos, receptores de transfusiones múltiples). Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 3.*

Tabla 3: Interferencias con capacidad de interferir con el ensayo ARCHITECT rHTLV-III

Situación interferente	n	R n	RR n	Especificidad	
				aparente	intervalo de confianza del 95%
Total	260	0*	0*	100% (0,99 / 1,00)	99,99% - 100%

* Una muestra de transfusiones múltiples inicialmente y rápidamente reactiva con el ensayo ARCHITECT rHTLV-III se confirmó positiva con un inmunoensayo alternativo y uno de tipo Western Blot.

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peletz SJ, Ruzzeni FW, Gazdar AF, et al. Detection and Isolation of Type C Retrovirus Particles from Fresh and Cultured Lymphocytes of a Patient with Cutaneous T-cell Lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 77:3163.
2. Peletz SJ, Ruzzeni FW, Reitz MS, et al. Isolation of a New Type C Retrovirus (HTLV) in Primary Uncultured Cells of a Patient with Sezary T-cell Leukemia. *Nature (London)* 1981; 294:268.
3. Blattner WA, Takasaki K, Gallo RC. Human T-Cell Leukemia-Lymphoma Virus and Adult T-Cell Leukemia. *JAMA* 1982; 250:2074.
4. Gessain A, Sabin F, Vermet JG, et al. Antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Type-I in Patients with Tropical Spastic Paraparesis. *Lancet* 1985; i:857.
5. Rodgers-Johnson P, Galiszer DC, Morgan DR, et al. HTLV-I and HTLV-II Antibodies and Tropical Spastic Paraparesis. *Lancet* 1985; i:1267.
6. Creane M, Ueda K, Iwama S, et al. HTLV-Associated Myelopathy. A New Clinical Entity. *Lancet* 1985; i:1031.
7. Gessain A, Gout O. Chronic Myelopathy Associated with Human T-Lymphotropic Virus Type-I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 1982; 107(1):1033.
8. Willy CA, Neuenberg M, Cox G, et al. HTLV Polymyositis in a Patient also Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 1988; 310 (15): 892.
9. Blattner WA. Epidemiology of HTLV-I and Associated Diseases. In: Blattner WA, ed. *Human Retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press, 1990; 251.
10. Rosenblatt JG, Galde DV, et al. A Second Isolate of HTLV-II Associated with Atypical Hair-cell Leukemia. *N Engl J Med* 1988; 318:375.
11. Jacobson S, Leiby T, et al. Isolation of HTLV-II from a Patient with Chronic, Progressive Neurological Disease Clinically Indistinguishable from HTLV-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Ann Neurol* 1992; 32:390.
12. The T- and B-Cell Malignancy Study Group. Statistical Analysis of Clinicopathological, Virological and Epidemiological Data on Lymphoid Malignancies with Special Reference to Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: A Report of the Second Nationwide Study of Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1985; 15:6257.
13. Newton M, Chakrabarti K, Miller G, et al. Antibody to Human T Lymphotropic Virus Type I in West-Indian Born UK Residents with Spastic Paraparesis. *Lancet* 1987; ii:15.
14. Sainger W, Blattner WA, Levine PH, et al. Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV-II) Antibodies in Africa. *Science* 1984; 225:1073.
15. Hatanay GM, Siggel RJ, Neel JK, et al. Endemic Human T-cell Lymphotropic Virus Type II Infection Among Isolated Brazilian Amerindians. *J Infect Dis* 1992; 164:100.
16. Yanagihara R, Jenkins CL, Alexander SS, More CA, et al. Human T-lymphotropic Virus Type I Infection in Papua New Guinea: High Prevalence Among the Hospital Confinned by Western Blot Analysis. *J Infect Dis* 1990; 162:948.
17. Easton I, Gardner J, Webb D, Gardner I. Isolation of Human T-Lymphotropic Virus Type-I Strain from Australian Aboriginals. *J. Virol* 1992; 67(7):2643.
18. Wilcox SG, Cooney RO, et al. Infection with Human T-Lymphotropic Virus Type I and II in Sexually Transmitted Disease Clinics in Baltimore and New Orleans. *J Infect Dis* 1992; 165:900.
19. Zella D, Mori L, et al. HTLV-II Infection in Italian Drug Users. *Lancet* 1990; 336:576.
20. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
21. US Department of Health and Human Services. *Safety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
22. World Health Organization. *Laboratory Safety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guidelines—Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: CLSI; 2005.
24. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. *Guidance for Industry Recommendations for Donating a Labeling Claim for Communicable Disease Donor Screening Tests Using Cutaneous Blood Specimens from Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Derived Products (hCT/TPs)*.

November 2014. <http://www.fda.gov/Biologics/Blood/Blood/Regulatory/Compliance/RegulatoryInformation/Guidances/Tissue/ucm072972.htm> Accessed July 01, 2013.

25. Doucote LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1982;34(1):27-33.

Simbolos utilizados

	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contenido suficiente para
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
	Diluyente del ensayo
	Conjugado
	Contiene ácidos débiles. En contacto con ácidos libres gases muy tóxicos.
	Número de control
	Producto sanitario para diagnóstico in vitro
	Número de lote
	Micropartículas
	Solución preactivadora
	Producto de Alemania
	Cubetas de reacción
	Lote de reactivos
	Número de referencia
	Tapones para los reactivos
	Copos de muestra
	Septos (tapones de protección)
	Número de serie
	Solución activadora
	Atención: puede provocar una reacción alérgica.
	Tampón de lavado

ARCHITECT y Chemiflex son marcas comerciales de Abbott Laboratorios en varios países.

ProCin está a nombre de su propietario.

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottiagnostics.com

Revisado en noviembre de 2014.
60208, 2014 Abbott Laboratories

