Aspectos epidemiológicos de la infección por virus HTLV-I en localidades del Valle del Cauca y costa del Pacífico¹

Hernán Ramírez, M.D.², Arthur Levin, M.D.³,
William A. Blattner, M.D.⁴,
Mariela Pantoja, M.Sc.⁵,
Elizabeth Maloney, B.Sc.⁶
Teresa Aristizábal, Bact.²

RESUMEN

Se hizo un estudio epidemiológico en poblaciones del valle geográfico del Río Cauca y de la costa del Pacífico para anticuerpos contra el virus HTLV-I, demostrándose un aumento significativo en las proporciones de seropositividad en individuos mayores de 40 años, independiente del sexo. Si bien no se pudo demostrar influencia de la raza o la altitud sobre el nivel del mar en las proporciones de seropositividad mediante un análisis estratificado, se plantea la necesidad de estudios posteriores con métodos de muestreo de población adecuadamente diseñados.

El virus de la leucemia humana de células T (HTLV-I), un virus formado por RNA (retrovirus), fue aislado por primera vez en 1980, en linfocitos neoplásicos de un paciente proveniente del área del Caribe¹.

Si bien la asociación de otros retrovirus con leucemia en gatos, bovinos y chimpacés había sido establecida previamente y demostrada en modelos experimentales desde

1964^{2,3} la relación existente de este tipo de virus con cáncer en la especie humana no había podido ser probada por el desarrollo insuficiente de técnicas de cultivos celulares y hallazgo de antígenos virales dentro de estas células.

En la presente década, a partir del aislamiento inicial en 1980, se ha podido comprobar en diversas regiones del mundo, la estrecha correlación entre focos endémicos de infección por HTLV-I y una alta incidencia de linfomas y leucemias de células T⁴⁻⁶ y, más recientemente, con la paraparesia espástica tropical^{7,8}.

En las islas del sur de Japón se ha informado focos de alta endemicidad para anticuerpos contra el HTLV-I en poblaciones sanas, con seroprevalencias de 5% a 15%⁹. Africa constituye otro foco altamente endémico, con seroprevalencias entre donantes de sangre que oscilan entre 0.6% en Túnez y 27.4% en el Congo¹⁰⁻¹². Sin embargo, es difícil interpretar adecuadamente estos datos debido a la alta incidencia de reacciones falsas positivas en Africa Ecuatorial, lo cual se presume sea debido a hipergammaglobulinemias de tipo parasitario.

Las islas del Caribe constituyen otra área de endemicidad para anticuerpos contra el HTLV-I, con seroprevalencias en donantes de sangre alrededor de 5%¹². En Suramérica sólo se encontró, en la literatura consultada, el estudio realizado por Merino *et al*¹³ en Venezuela donde informaron seroprevalencias en donantes de sangre que oscilan entre 1% en Caracas y 13.7% en el Estado de Zulia.

En Colombia se informó por primera vez la presencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I en 4 de 11 casos de

1. El presente trabajo contó con la ayuda del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (Grant NCI-N01-CP-4102-65), del Medical Research Council de Inglaterra y de la Universidad del Valle.
2. Profesor Asistente, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Investigador, Sección de Estudios Familiares, Instituto Nacional de Salud, EE.UU y Clinical Research Center de Inglaterra.
4. Jefe, Sección de Estudios Familiares, Instituto Nacional de Salud, EE.UU.
5. Profesora Auxiliar, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
6. Asistente de Investigación, Instituto Nacional de Salud, EE. UU.

linfoma estudiados por Duque *et al*¹⁴, la mayoría provenientes del área del Pacífico, y en un estudio de casos y controles publicado por Zaninovic *et al*¹⁵ se demostró la relación de la infección por ese virus con el síndrome de la paraparesia espástica del Pacífico.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

1. Evaluar la prevalencia de anticuerpos contra el HTLV-I en poblaciones del suroccidente colombiano.
2. Determinar la asociación con factores demográficos conocidos como sexo, edad, raza y altura sobre el nivel del mar.

MATERIALES Y METODOS

Recolección de sueros. En el período comprendido entre noviembre, 1985 y junio, 1987 se recolectaron 735 muestras de suero en el área geográfica del Río Cauca y en la costa del Pacífico. Las muestras fueron conservadas a -20° C y enviadas en hielo seco a los laboratorios del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos donde permanecieron almacenadas a -70° C hasta el momento del análisis.

Estos especímenes representaron cuatro subgrupos de poblaciones:

1. De las localidades de Buenaventura, Guapi y Timbiquí, áreas de la costa del Pacífico habitadas predominantemente por individuos de raza negra, 207 pacientes.
2. De la localidad de Puerto Tejada, aproximadamente a 1100 msnm y a 30 km del sureste de Cali, 164 pacientes. Esta localidad fue seleccionada por tener una composición racial semejante a la de la costa del Pacífico y diferente altitud sobre el nivel del mar.
3. En el Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali, Colombia, en diciembre, 1985, se recolectaron muestras de 235 donantes de sangre, predominantemente de raza mestiza, nacidos y residentes en el interior del país.
4. Fueron obtenidas igualmente en el Banco de Sangre del HUV, entre diciembre, 1985 y junio, 1986, 126 muestras de sangre de personas nacidas o residentes en la costa pacífica, la mayoría de raza negra.

Todas las muestras eran de individuos mayores de 15 años, previa información del tipo de análisis y consentimiento individual.

Los pacientes de los grupos 1 y 2 fueron usuarios de los servicios de consulta externa de las unidades locales de salud que acudieron al laboratorio clínico respectivo a que se les realizara algún tipo de examen ordenado por el médico (muestreo de conveniencia).

Adicionalmente se remitieron para análisis 76 muestras recolectadas en 1967 en la localidad de El Carmelo, Municipio de Candelaria, área semirural cercana a Cali con mayoría de raza negra, y 86 muestras recolectadas entre 1975 y 1986 en mujeres de razas blanca y mestiza residentes en Cali. Estas muestras habían sido mantenidas a -40° C y hacían parte de estudios epidemiológicos previos realizados en el Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Recolección de datos. En todos los casos se obtuvo información demográfica básica referente a edad, sexo, raza, sitio de nacimiento, sitio de residencia, número de años en la localidad y ocupación.

Determinación de anticuerpos. En todos los sueros se realizaron dos pruebas: una prueba inmunoenzimática (ELISA) para determinar anticuerpos contra el virus completo y una prueba de radioinmunoprecipitación para anticuerpos contra una proteína del núcleo viral llamada P-24. También se realizó la prueba de Western Blot para encontrar anticuerpos contra una serie de proteínas virales, como prueba confirmatoria, cuando los resultados de las dos primeras eran discordantes.

Un espécimen fue considerado positivo para anticuerpos contra el virus HTLV-I si las dos pruebas de tamizaje resultaban positivas o si, en caso de discordancia, la prueba de Western Blot era confirmatoria. Igualmente se consideró negativo el espécimen si ambas pruebas de tamizaje eran negativas o si, en caso de discordancia, la prueba de Western Blot se consideraba negativa.

Análisis estadístico. Debido a las diferencias entre las fuentes de los casos (donantes de sangre y pacientes ambulatorios de instituciones de salud), se compararon entre sí las muestras de Puerto Tejada con las de la costa del Pacífico y las muestras de los dos grupos de donantes de sangre recolectadas en el HUV.

En las poblaciones de la costa y del interior se practicó un análisis cruzado de las variables de edad, sexo y altitud de nacimiento con los valores de seropositividad para HTLV-I y altitud de residencia; para estos se utilizó la prueba de probabilidad exacta de Fisher, con el propósito de determinar variables de confusión. Usando la misma metodología

gía se analizaron las dos poblaciones de donantes de sangre de modo estratificado para las distintas variables. La edad se analizó de un modo dicotomizado, con un grupo de mayores de 40 años y otro de 40 años o menores.

RESULTADOS

1. Comparación de las proporciones de seropositividad en las poblaciones estudiadas. Los resultados globales muestran seropositividad para HTLV-I en las poblaciones de Puerto Tejada, costa del Pacífico y donantes de sangre relacionados con la costa por nacimiento o residencia. De los 20 casos positivos encontrados en estas poblaciones, 15 eran de raza negra y 5 mestizos. Un hallazgo interesante fue 2 casos positivos en sueros recolectados en la localidad de Candelaria hace 20 años (Cuadro 1).

Cuadro 1
Proporción de Anticuerpos para HTLV-I en Poblaciones Estudiadas (894 muestras).

Población	x edad	Nº positivo/ Nº total	% positividad
Costa pacífica	36.84	13/207	6.20
Puerto Tejada	31.60	4/164	2.40
Donantes interior	29.84	0/235	0.00
Donantes oriundos o residentes costa	31.14	3/126	2.65
Sueros antiguos Cali (mujeres 1975-1986)	26.80	0/ 86	0.00
Sueros antiguos Candelaria, 1967	29.7	2/ 76	2.60

2. Comparación de las proporciones de seropositividad entre poblaciones de la costa del Pacífico y Puerto Tejada. Un análisis de las dos muestras estudiadas reveló que estas no eran comparables con respecto a edad ($p < 0.005$) y sexo ($p < 0.001$). La elevada proporción de mujeres en las dos muestras y en especial en la de Puerto Tejada se debe a que gran parte de la población masculina está cobijada por los sistemas de seguridad social de Puertos de Colombia y de los ingenios azucareros.

Con el propósito de hacer comparaciones válidas se hizo un análisis cruzado de las distintas variables con respecto a positividad para HTLV-I, observándose una mayor incidencia en individuos mayores de 40 años la cual fue estadísticamente significativa (Cuadro 2).

La proporción de seropositividad en los residentes de la costa del Pacífico fue de 6.2% contra una proporción de 2.4% en los residente de Puerto Tejada (Cuadro 3). Sin

Cuadro 2
Relación de Variables de Confusión con Positividad para HTLV-I en la Costa Pacífica y Puerto Tejada

	HTLV-I		Probabilidad
	Positivo	Negativo	
Edad			
≤ 40 años	5	254	< 0.001
> 40 años	12	100	
Sexo			
Hombres	4	100	> 0.5
Mujeres	13	254	
Sitio de nacimiento			
Costa	14	174	
Interior	3	180	0.01-0.02
Sitio de residencia			
Costa	13	194	> 0.1
Interior	4	160	

embargo estas diferencias no tuvieron significación estadística, siendo ésta aún menor cuando se hace el análisis estratificado para las demás variables de confusión.

3. Comparación de las proporciones de seropositividad entre donantes de sangre del interior y donantes de sangre nacidos o residentes en la costa pacífica. Entre los donantes de la costa se encontraron 3 (2.65%) muestras positivas para HTLV-I de 126 estudiadas con una moderada significancia estadística de 0.04 (Cuadro 4). Las bajas proporciones de positividad son explicables por ser los donantes de sangre personas jóvenes, la mayor parte de ellos con varios años de residencia en Cali, área de baja endemicidad para el virus.

DISCUSION

El presente estudio documenta la presencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I en poblaciones del suroccidente colombiano con un origen étnico africano común. Estos resultados reflejan sólo parcialmente la prevalencia de anticuerpos en Colombia debido al tipo de muestreo realizado, considerándose necesario desarrollar estudios similares que permitan evaluar las características epidemiológicas y la historia natural de la infección en distintas regiones de Colombia.

La relación de la infección con la edad ha sido comprobada en otros estudios y sugiere una exposición continua al vi-

Cuadro 3
Relación de Sitio de Residencia con Positividad para HTLV-I

	Costa Pacífica		Puerto Tejada		Probabilidad
	Nº positivos/ Nº total	% positividad	Nº positivos/ Nº total	% positividad	
Población total	13/207	6.2	4/164	2.4	> 0.1
Población por edad					
≤ 40 años	3/127	2.3	2/132	1.5	> 0.5
> 40 años	10/ 80	12.6	2/ 32	6.1	> 0.5
Por sexo					
Hombres	4/ 77	5.2	0/ 27	0.0	0.3
Mujeres	9/130	6.9	4/137	3.8	0.5
Por sitio de nacimiento					
Costa	13/182	7.1	1/ 6	16.7	0.3
Interior	0/ 25	0.0	3/158	1.9	0.6

rus durante la vida. Este hecho permite suponer que aún cuando el contacto sexual con personas infectadas sea considerado el modo más común de transmisión horizontal de la infección, ésta se pueda adquirir por otros mecanismos. La presencia de anticuerpos en una proporción significativa de donantes de sangre provenientes del área del Pacífico hace necesaria la adopción de medidas que minimicen el riesgo de infección por este mecanismo.

AGRADECIMIENTO

A las profesoras María Teresa de Meza e Isabella Borrero, Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia, por el suministro de sueros antiguos.

Cuadro 4
Relación de Positividad para HTLV-I entre Donantes de Sangre del Interior y Donantes Oriundos o Residentes en la Costa Pacífica

	Interior		Costa		Probabilidad
	Nº positivos/ Nº total	% positividad	Nº positivos/ Nº total	% positividad	
Población total	0/235	0	3/126	2.65	0.04
Población por edad					
≤ 40 años	0/215	0	2/104	2.08	0.10
> 40 años	0/ 20	0	1/ 22	5.88	0.50
Por sexo					
Hombres	0/178	0	2/ 91	2.53	0.10
Mujeres	0/ 57	0	1/ 35	2.94	0.30
Por altitud nacimiento					
Costa	0/ 0	0	1/ 99	1.16	0.00
Interior	0/235	0	2/ 27	7.40	0.01

SUMMARY

The present work analyses the seroprevalence of antibodies for HTLV-I in populations of the Pacific coast (less than 500 meters altitude) and inland populations at the Cauca river Valley (greater than 800 meters altitude) in the south western region of Colombia. There is a statistically significant increase in seropositivity in older persons (> 40 years). The geographical features of these populations, separated by a mountain range and at different altitudes constitute an important epidemiologic model for future studies.

REFERENCIAS

1. Poiesz, B., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F. *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 Aca Sci USA*, 1980, 77: 7415.
2. Jarrett, N., Crawford, E., Martín, W. *et al.* Leukemias in the cat. *Nature*, 1964, 202: 567-569.
3. Miller, J., Miller, L., Olson, C., *et al.* Virus-like particles in phytohemagglutinin stimulated lymphocyte culture with reference to bovine lymphosarcoma. *JNCI*, 1969, 43: 1297-1305.
4. Blattner, W.A., Gibbs, W.N. & Saxinger, C. Human T-cell leukemia/lymphoma virus-associated lymphoreticular neoplasia in Jamaica. *Lancet*, 1983, 1: 8341-8342.
5. Biggar, R. Regional variation in prevalence of antibody against HTLV-I types I and III in Kenya, East Africa. *Int J Cancer*, 1985, 35: 763-767.

6. Tajima, K., Tominaga, S., Kuroishi, T. *et al.* Geographical features and epidemiologic approaches to endemic T-cell leukemia/lymphoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 1979, 9: 495-504.
7. Rodgers-Johnson, P., Gajdusek, D.C., Morgan, O.S. *et al.* HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet*, 1985, 2: 1247-1248.
8. Bartholomew, C., Cleghorn, F., Charles, W. *et al.* HTLV-I and tropical spastic paraparesis. *Lancet*, 1986, 1: 99-100.
9. Itagaki, A., Tsuchie, H., Morimoto, H. *et al.* Characteristic regional prevalence of HTLV-I in Shimane Prefecture. *Jpn J Med Sci Biol*, 1986, 39: 1-8.
10. Saxinger, W., Blattner, W.A., Levine, P.H. *et al.* Human-T cell leukemia virus (HTLV-I) antibodies in Africa. *Science*, 1984, 225: 1473-1476.
11. Biggar, R.J., Saxinger, C., Gordiner, C. *et al.* Type I HTLV antibody in urban and rural Ghana, west Africa. *Int J Cancer*, 1984, 34: 215-219.
12. De the, G. & Gessain, A. Données sero-épidémiologiques des infections virales (HTLV-I et Lav/HTLV-III) dans la région Caraïbe et en Afrique intertropicale. *Ann Pathol*, 1986, 6: 261-264.
13. Merino, F., Robert-Guroff, M., Clark, J. *et al.* Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J Cancer*, 1984, 34: 501-506.
14. Duque, E., Correa, P. y Blattner, W.A. *et al.* Neoplasias linfoides asociadas a anticuerpos contra el virus humano de linfomas/leucemias de células T en Colombia. *Colombia Med*, 1985, 16: 4-8.
15. Zaninovic, V., Arango, C., Biojó, R. *et al.* Asociación entre la infección por el virus linfocitotrópico tipo I (HTLV-I) y la paraparesia espástica del Pacífico. *Colombia Med*, 1986, 17: 101-103.