

REVISIONES

APORTES Y CONSIDERACIONES SOBRE LA INFECCIÓN POR LOS VIRUS LINFOTRÓPICOS T HUMANOS TIPO 1 Y 2 EN ARGENTINA

Contributions and Considerations on Infections by Human T-Lymphotropic Virus 1 and 2 in Argentina

Mirna Biglione,¹ Carolina Berini¹

¹ Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

Características generales

Los virus linfotrópicos T humanos (HTLV) son retrovirus que filogenéticamente se agrupan con los virus linfotrópicos T simianos (STLV), dentro de los virus linfotrópicos T de primates (PTLV). Se postula que los HTLV surgieron como consecuencia de transmisiones interespecie ocurridas milenios atrás en el continente africano, que la llegada a América se produjo con las primeras migraciones humanas precolombinas desde Asia y que en tiempos poscolombinos también fueron introducidos por esclavos provenientes de África e inmigrantes de Japón.¹

El objetivo de la revisión fue describir las características epidemiológicas, los diagnósticos y las enfermedades que se asocian al HTLV-1/2 para proporcionar información sobre la situación de estas infecciones en Argentina y contribuir a la difusión de un problema de salud poco conocido en el ámbito de la salud pública.

METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica fue sensible, sin restricción de idioma, y se realizó en las bases de datos PUBMED mediante la siguiente estrategia: (HTLV) AND (Argentina). También se recurrió a la *Cochrane Library* y se realizaron búsquedas libres con el motor Google. Se consideraron las publicaciones de autores líderes en el tema a nivel internacional y nacional.

Vías de transmisión y diagnóstico

El HTLV-1/2 se transmite de madre a hijo (TMH), por contacto sexual y por vía parenteral. Dado que el HTLV-1/2 se disemina en el organismo por expansión clonal de las células infectadas y sinapsis viral, raramente se encuentra el virus libre en plasma. Es así como la forma que presenta mayor infectividad es la del virus asociado a células. La TMH ocurre principalmente a través de la lactancia; si esta se prolonga más de seis meses, aumenta la probabilidad de adquirir la infección. La transmisión viral perinatal o intrauterina es mucho menos frecuente; la infección alcanza a un 2-5% de los niños que no fueron amamantados. La transmisión sexual es más eficiente de hombre a mujer y de hombre a hombre que de mujer a hombre. Un factor coadyuvante a tener en cuenta es la presencia de enfermedades de

transmisión sexual, como sífilis, infecciones genitales por *Chlamydia trachomatis*, herpes virus y úlceras genitales.² Ambos virus pueden transmitirse por transfusiones o intercambio de jeringas contaminadas.³

El diagnóstico se realiza mediante la detección de anticuerpos anti-HTLV-1/2 en plasma por técnicas de tamizaje. Las muestras repetidamente reactivas deben ser confirmadas por una técnica más específica como el Western Blot (WB). En los casos HTLV sin tipificar o indeterminados por WB, se recomienda realizar una reacción en cadena de la polimerasa anidada (n-PCR) para confirmar el tipo de infección (HTLV-1 o HTLV-2).⁴ La cuantificación de la carga proviral (CPV) mediante la técnica de PCR en tiempo real (RT-PCR) se utiliza para evaluar el pronóstico de la enfermedad y monitorear la eficacia de los tratamientos aplicados.⁵

HTLV-1

El HTLV-1 se encuentra globalmente diseminado e infecta a 15-25 millones de personas. Hay regiones endémicas con cifras de prevalencia muy elevadas ($\geq 15\%$) en el sur de Japón, África, Melanesia y en las islas Seychelles, intermedias (5-15%) en el Caribe y algunas regiones de África Occidental, y bajas ($< 5\%$) en Australia y países latinoamericanos. La seroprevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres. El HTLV-1 se encuentra también presente en donantes de sangre de diferentes países del mundo, con cifras de prevalencia que oscilan de 0,01 a 0,07% en áreas no endémicas y del 1 al 30% en poblaciones vulnerables, según el grupo y la región estudiada. Aunque únicamente el 1-5% de los portadores desarrollan una leucemia de células T del adulto (ATL) o mielopatía asociada a HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) a lo largo de sus vidas, ambas patologías son severas y aún no existe una terapia eficaz para combatirlas. Se ha señalado que la vía de infección primaria, la CPV 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.⁶

HAM/TSP: Es un síndrome neurológico desmielinizante, caracterizado por un proceso inflamatorio en el sistema nervioso central que afecta primariamente la espina dorsal y el cerebro. Se manifiesta en individuos de edad adulta y

es más prevalente en mujeres. Su 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 tres meses a tres años cuando se produce por transfusión. Presenta una debilidad de los 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, entre otros síntomas. A diferencia de la esclerosis múltiple, los nervios craneales no están involucrados y la función cognitiva no se encuentra afectada. Los criterios de diagnóstico de HAM/TSP han sido definidos por la Organización Mundial de la Salud.⁷ La confirmación del diagnóstico de pacientes con mielopatía progresiva crónica que no padecen inmunodeficiencia debe incluir la detección de anticuerpos específicos anti-HTLV-1 en suero y líquido cefalorraquídeo, además de excluir cualquier otra patología posible. Los corticoides y andrógenos sintéticos se utilizan para mejorar los síntomas, y las terapias con interferón y análogos de nucleósidos, para disminuir la expresión viral, aunque los resultados siguen siendo limitados.⁸

ATL: Es una leucemia linfocitaria T CD4+ endémica en el sur de Japón, donde fue descrita por primera vez en 1977. Tiene un período de incubación mínimo de 20 años, con una edad de presentación promedio de 50 años y prevalencia similar en ambos sexos. Se desarrolla con más frecuencia en individuos infectados por TMH. Se han registrado casos excepcionales de ATL postransfusional en individuos inmunocomprometidos y politransfundidos. La ATL presenta características clínicas semejantes a otras leucemias agudas. Son patognomónicos los linfocitos pleomórficos con núcleos hipersegmentados en forma de trébol en sangre periférica y la hipercalcemia. También se presentan formas clínicas crónicas, linfomatosas y latentes. El diagnóstico debe considerar características clínicas y resultados de laboratorio, tales como la morfología de linfocitos, el inmunofenotipo, la histología de los tejidos afectados en los casos de linfoma, los estudios serológicos para la detección de anticuerpos anti-HTLV-1 en plasma/suero y los estudios moleculares aptos para identificar el genoma viral en los cortes histológicos. El diagnóstico diferencial de ATL incluye otras leucemias de este tipo. La ATL aguda tiene un curso rápidamente progresivo con una supervivencia de seis a nueve meses, por lo cual es común el subdiagnóstico si no se cuenta con laboratorios especializados que permitan su clasificación certera y rápida antes de la evolución hacia un desenlace fatal. Hasta el momento, las terapias disponibles que implican el uso de antiretrovirales y quimioterapia, entre otras estrategias en estudio, presentan una eficacia mínima.⁹

HTLV-2

Se calcula que el HTLV-2 infecta a 3-5 millones de personas en el mundo; se halla en forma endémica en nativos de África y en comunidades originarias del continente americano. Similar al HTLV-1, se lo ha detectado en grupos de riesgo, donantes de sangre y mujeres embarazadas de diferentes

países. Aunque ha sido relacionado con enfermedades neurológicas similares a la HAM/TSP, con un aumento de la incidencia de neumonía, de infecciones y de la mortalidad, aún no se lo considera agente etiológico de una enfermedad específica.¹⁰

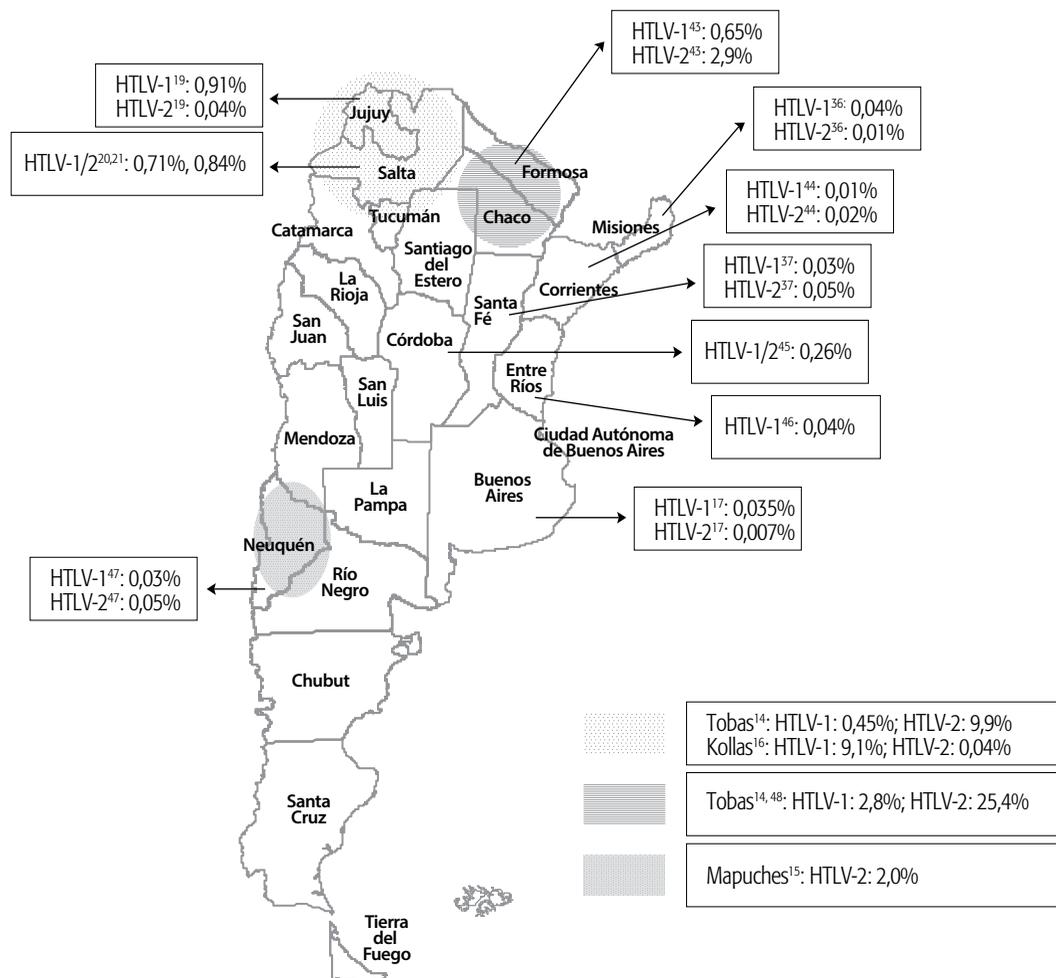
HTLV-1/2 en Argentina

La presencia de HTLV-1/2 fue reportada por primera vez en Argentina en 1989 en un grupo de usuarios de drogas inyectables (UDI) de la ciudad de Buenos Aires. Luego se fue detectando en otras poblaciones vulnerables.¹¹ En 1993 se observó que, al igual que en otras comunidades originarias del continente americano, la infección por HTLV-2 era endémica (3-14%) en los tobos y wichis de la región chaqueña, asimismo, se confirmó la importancia de la TMH (muy probablemente debido a los largos períodos de lactancia presentes en dichas poblaciones).¹²⁻¹⁴ Posteriormente se identificó el virus con alta prevalencia en una comunidad wichi establecida en Salta y en otra mapuche del Sur.^{14,15} A partir de 1994 se describió la presencia de ambos virus en donantes de sangre de Buenos Aires, con cifras de prevalencia similares a las observadas en países no endémicos.^{16,17} La infección por HTLV-1 también fue detectada en hemodializados de diferentes centros de Buenos Aires.¹⁸

Argentina era considerada como no endémica para la infección por HTLV-1 hasta que por primera vez se notificó una alta prevalencia en originarios kollas (2,3%) y donantes de sangre de las provincias de Jujuy (0,97%) y Salta (0,71-0,84%).^{16,19-21} Los primeros casos de HAM/TSP se describieron en Jujuy y en la ciudad de Buenos Aires,²²⁻²⁴ y en 1995 se registraron cinco casos de ATL en San Juan.²⁵ Hoy se sabe que tanto la infección por HTLV-1 como sus enfermedades asociadas, HAM/TSP y ATL, son endémicas en el noroeste argentino.^{22,26} Tal como ocurre en América Latina, existe una restricción étnica/geográfica para estas infecciones, con comunidades originarias del noroeste infectadas por HTLV-1 y otras de la región chaqueña por HTLV-2 (Figura 1). Un estudio publicado en 2005 por el Grupo HTLV del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS) de la Universidad de Buenos Aires, en colaboración con el Programa Nacional de SIDA y sus pares provinciales, confirmó la alta prevalencia de estos virus en donantes de sangre de las regiones antes mencionadas, con cifras bajas en el resto de Argentina.²⁷

En los últimos años, distintos informes fueron confirmando la circulación del HTLV-1/2 en poblaciones vulnerables (individuos infectados con VIH, UDI, trabajadoras sexuales y hombres que tienen sexo con hombres).²⁸⁻³⁰ Además, un estudio multicéntrico coordinado por el Grupo HTLV del INBIRS demostró la circulación de ambos virus en mujeres embarazadas de áreas no endémicas;³¹ incluyó un total de 2.403 mujeres, de las cuales 3 estaban infectadas por HTLV-1 (2 coinfectadas con VIH-1) y 3 por HTLV-2. Los casos positivos pertenecían a residentes en la ciudad de Buenos Aires, Neuquén y Ushuaia, y los antecedentes de riesgo

FIGURA 1. Prevalencia de la infección por HTLV-1/2 en donantes de sangre y en comunidades originarias de Argentina.



Fuente: Grupo HTLV del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Universidad de Buenos Aires.

reportados fueron: ser pareja de individuos UDI o infectados con HTLV-1/2; haber nacido en un área endémica (Salta, Bolivia y Perú) o ser descendiente de personas originarias de allí. Todos los estudios poblacionales realizados por el Grupo HTLV del INBIRS han sido resumidos en la Tabla 1.

Además, al analizar el ADN mitocondrial de los individuos infectados con HTLV-1, un estudio realizado por nuestro grupo reveló la presencia de un componente autóctono predominante, detectando haplogrupos panamericanos (A2, B2, C1, D4h3a) de origen asiático en todos los kollas y en el 73% de los residentes de Buenos Aires. En el 27% restante se identificaron haplogrupos alóctonos, con 20% de origen euroasiático occidental, 5% africano y 2% asiático oriental. Estos datos resaltan la importancia del antecedente étnico como otro factor para la TMH del HTLV.

Aportes y consideraciones sobre la detección y notificación del HTLV-1/2

Desde 1989, el INBIRS ha realizado el diagnóstico de HTLV-1/2 a partir de muestras remitidas por diferentes profesionales de la salud, ofreciendo una atención integral al individuo

que solicita el diagnóstico (notificación del resultado final, asesoramiento médico y derivación a especialistas). Para que esto sea posible, es importante que las muestras reactivas sean confirmadas –dado el caso, molecularmente– y que exista una colaboración interdisciplinaria con otros profesionales de la salud. En relación con el diagnóstico, hay que elegir adecuadamente el equipo de tamizaje. La posibilidad de tener más falsos positivos implica dos inconvenientes: en el caso de donantes, un mayor descarte de unidades y/órganos supuestamente infectados; en el caso de aquellos individuos a los cuales no se les entrega un resultado final, un mayor costo generado por el circuito de búsqueda entre laboratorios y médicos. Además, hay que considerar la angustia de la persona que recibe dicho resultado y el esfuerzo por acceder al profesional adecuado, habida cuenta de que existe un escaso nivel de difusión y conocimiento sobre estos retrovirus. Aunque en Argentina la detección de anticuerpos para HTLV-1/2 en donantes de sangre es obligatoria desde noviembre de 2005,³² uno de los problemas persistentes es la notificación de resultados de la infección y las dificultades que debe afrontar el médico

para proporcionar la información correcta. Es por ello que, a partir de las recomendaciones y lineamientos elaborados por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el grupo de trabajo del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (USPHS Working Group) y su propia expe-

riencia, el INBIRS publicó previamente una guía que puede aportar datos necesarios.³³ Por otro lado, para ofrecer un diagnóstico final completo siempre hay que confirmar los casos indeterminados por WB, incluido el Patrón HTLV Gag Indeterminado (HGIP, por su denominación en inglés: HTLV

TABLA 1. Estudios poblacionales sobre la infección por HTLV-1/2 en Argentina.

Población	HTLV-1	Prevalencia (%; n/N) HTLV-2	HTLV-1/2	Reclutamiento	Referencias	
Donantes de sangre	Corrientes	0,01% (1/9.422)	0,02% (2/9.422)	0,03% (3/9.422)	2007-2010	Borda, et al. 2012 ⁴⁴
	Buenos Aires	0,07% (21/28.483)	0,02% (7/28.483)	0,1% (28/28.483)	2003-2008	Berini, et al. 2010 ³⁵
	Misiones	0,04% (3/6.912)	0,01% (1/6.912)	0,07% (5/6.912)*	2008	Malan, et al. 2010 ³⁶
	Argentina	0,028% (35/123.233)	0,025% (31/123.233)	0,05% (68/123.233)†	1997-2002	Biglione, et al. 2005 ²⁷
	Santa Fe	0,03% (3/9.425)	0,05% (5/9.425)	0,1% (10/9.425)†	1997-2002	Brun, et al. 2004 ³⁷
	Jujuy	0,9% (129/14.228)	0,04% (6/14.228)	0,96% (138/14.228)‡	1994-1997	Biglione, et al. 1999 ¹⁶
Comunidades originarias	Kollas	9,8% (11/112)	-	-	2007	Eirin, et al. 2010 ³⁸
	Tobas	-	22,0% (23/105)	22,0% (23/105)	1993	Biglione, et al. 1999 ¹³
	Wichis	-	3,02% (62/2.051)	3,02% (62/2.051)	1992	Biglione, et al. 1999 ¹³
Poblaciones de riesgo	UDI	4,6% (8/173)	15,6% (27/173)	19,1% (33/173)§	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	TS	1,5% (9/613)	0,2% (1/613)	2,0% (10/613)	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	HSH	0,4% (3/682)	-	0,4% (3/682)	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	TBC	1,6% (3/187)	0,5% (1/187)	2,1% (4/187)	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	ITS	1,0% (4/400)	-	1,0% (4/400)	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	VIH+	0,6% (1/174)	4,0% (7/174)	4,6% (8/174)	1999	Pando, et al. 2004 ³⁹
Mujeres embarazadas	0,12% (3/2.403)	0,12 (3/2.403)	0,25% (6/2.403)	2005-2009	Berini, et al. 2012 ³¹	
Individuos con WB indeterminados	13,2% (11/83)	2,4% (2/83)	13,2% (11/83)§	2000-2003	Berini, et al. 2007 ³⁴	

* Una muestra resultó positiva, pero no se pudo identificar el tipo viral.

† Dos muestras resultaron positivas, pero no se pudo identificar el tipo viral.

‡ Tres muestras resultaron positivas, pero no se pudo identificar el tipo viral.

§ Dos individuos presentaron coinfección con HTLV-1 y HTLV-2.

Abreviaturas: DS= donantes de sangre; VIH+= individuos infectados con VIH; UDI= usuarios de drogas inyectables; TS= trabajadoras sexuales; HSH= hombres que tienen sexo con hombres; TBC= pacientes con tuberculosis; ITS= pacientes que asistieron a consultas en una clínica de infecciones de transmisión sexual; WB= western blot para HTLV-1/2.

Fuente: Grupo HTLV del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Universidad de Buenos Aires.

TABLA 2. Estudios moleculares en individuos infectados por HTLV-1/2 de diferentes poblaciones de Argentina.

Población	Subtipos HTLV-1 (n/N)	Subtipos HTLV-2 (n/N)	Referencia
Mujeres embarazadas	HTLV-1aA (3/3)	HTLV-2b (3/3)	Berini, et al. 2012 ³¹
DS	HTLV-1aA (14/14)	HTLV-2b (7/7)	Berini, et al. 2012 ⁴⁰ Eirin, et al. 2008 ⁴¹
Poblaciones de riesgo	UDI	HTLV-1aA(5/5) HTLV-2a (5/20) HTLV-2b (15/20)	Berini, et al. 2012 ³¹ ; Biglione, et al. 1996 ⁴² ; Eirin, et al. 2008 ⁴¹
	TS	HTLV-1aA (6/6)	- Eirin, et al. 2008 ⁴¹
	HSH	HTLV-1aA (3/3)	- Eirin, et al. 2008 ⁴¹
Comunidades originarias	Kollas	HTLV-1aA (11/11)	- Eirin, et al. 2010 ³⁸
	Tobas	-	HTLV-2b (9/9) Biglione, et al. 1999 ¹³

Abreviaturas: DS= donantes de sangre; UDI= usuarios de drogas inyectables; TS= trabajadoras sexuales; HSH= hombres que tienen sexo con hombres.

Fuente: Grupo HTLV del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Universidad de Buenos Aires.

Gag Indeterminate Pattern), que ha sido frecuentemente asociado a casos negativos en áreas no endémicas pero que puede resultar positivo por n-PCR.³⁴ Cabe también considerar que el tamizaje prenatal generalmente no se ofrece a las mujeres embarazadas, y que una encuesta sobre antecedentes de riesgo relacionados con ambos virus (entre ellos, el origen étnico/geográfico) puede ser clave en la sospecha de la infección. Una de las estrategias que debería ser implementada para disminuir la transmisión y los casos de enfermedad en familias con antecedentes de patología asociada al HTLV-1 consiste en solicitar el diagnóstico y suministrar la información necesaria a las mujeres, a fin de evitar su propia infección o la del futuro bebé.

Conclusiones finales y desafíos a considerar

El conocimiento de las características epidemiológicas de la infección por HTLV-1/2 en Argentina resulta indispensable para tomar decisiones adecuadas en el ámbito de la salud pública. Sería importante adoptar una estrategia dirigida a

disminuir la propagación de las infecciones, que incluya la difusión del tema y la capacitación de profesionales. Dentro de ese marco se podrían abordar otros aspectos, tales como la implementación del algoritmo diagnóstico completo (con pruebas moleculares) en laboratorios regionales, el uso de los equipos de tamizaje más eficientes y el trabajo interdisciplinario. Así, los individuos podrían ser notificados de su resultado final por un profesional capacitado y accederían a un médico especialista en caso de infección. Además, esto reduciría las unidades de sangre descartadas y disminuiría los costos y esfuerzos generados por personas con resultado indefinido, que circulan por un tiempo prolongado en el sistema de salud. Las personas sanas, por su parte, contarían con medidas de prevención para no adquirir la infección y mantenerse como potenciales donantes de sangre/órganos.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Mercedes Weissenbacher, por su minuciosa revisión del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of Unique Primate T-Lymphotropic Viruses among Central African Bushmeat Hunters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(22):7994-9.
- ² Hashido M, Lee FK, Nahmias AJ, Inouye S, Miyata K, Nagata Y, et al. Herpes Simplex Virus Types 1 and 2, Chlamydia, Syphilis, and Toxoplasma in Pregnant Japanese Women with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17(1):95-7.
- ³ Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, et al. HTLV in the Americas: Challenges and Perspectives. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;19(1):44-53.
- ⁴ Vandamme AM, Van Laethem K, Liu HF, Van Brussel M, Delaporte E, De Castro Costa CM, et al. Use of a Generic Polymerase Chain Reaction Assay Detecting Human T-Lymphotropic Virus (HTLV) Types I, II and Divergent Simian Strains in the Evaluation of Individuals with Indeterminate HTLV Serology. *J Med Virol*. 1997;52(1):1-7.
- ⁵ Pedroso BRP, Cunha L, Rodrigues J. HTLV-1 and HTLV-2 Proviral Load: A Simple Method Using Quantitative Real-Time PCR. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39(6):548-52.
- ⁶ Barmak K, Harhaj E, Grant C, Alefantis T, Wiggdahl B. Human T Cell Leukemia Virus Type I-Induced Disease: Pathways to Cancer and Neurodegeneration. *Virology*. 2003;308(1):1-12.
- ⁷ Osame M. Review of WHO Kagoshima Meeting and Diagnostic Guidelines for HAM/TSP. En: Blattner W (ed.). *Human Retrovirology*. New York: HTLV Raven; 1990.
- ⁸ Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araujo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):577-89.
- ⁹ Matsuoka M. Human T-Cell Leukemia Virus Type I (HTLV-I) Infection and the Onset of Adult T-Cell Leukemia (ATL). *Retrovirology*. 2005;2:27.
- ¹⁰ Roucoux DF, Murphy EL. The Epidemiology and Disease Outcomes of Human T-Lymphotropic Virus Type II. *AIDS Rev*. 2004;6(3):144-54.
- ¹¹ Gastaldello R, Hall WW, Gallego S. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Argentina: An Overview. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(3):301-8.
- ¹² Biglione M, Gessain A, Quiruelas S, Fay O, Taborda MA, Fernandez E, et al. Endemic HTLV-II Infection among Tobas and Matacos Amerindians from North Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6(6):631-3.
- ¹³ Biglione M, Vidan O, Mahieux R, De Colombo M, De los Angeles de Basualdo M, Bonnet M, et al. Seroepidemiological and Molecular Studies of Human T Cell Lymphotropic Virus Type II, Subtype B, in Isolated Groups of Mataco and Toba Indians of Northern Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999;15(5):407-17.
- ¹⁴ Ferrer JF, Del Pino N, Esteban E, Sherman MP, Dube S, Dube DK, et al. High Rate of Infection with the Human T-Cell Leukemia Retrovirus Type II in Four Indian Populations of Argentina. *Virology*. 1993;197(2):576-84.
- ¹⁵ Bouzas MB, Zapiola I, Quiruelas S, Gorvein D, Panzita A, Rey J, et al. HTLV Type I and HTLV Type II Infection among Indians and Natives from Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994;10(11):1567-71.
- ¹⁶ Biglione M, Pizarro M, Crespo O, Severich I, Martínez Peralta L, Libonatti O, et al. High Prevalence of HTLV-I Infection in Argentinian Blood Donors: A New HTLV-I-Endemic Area? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20(1):101-2.
- ¹⁷ Gutfraind Z, Blejer JL, Saguier MC, Gómez Carretero ML, Pirola DA, Carreras Vescio LA. Seroprevalence of HTLV-I/HTLV-II in Blood Donors in Buenos Aires (Argentina). *Vox Sang*. 1994;67(4):408-9.
- ¹⁸ De Vito C, Pampuro S, Del Pino N, Martínez Peralta L, Libonatti O. HTLV-I/II Survey on Hemodialysis Patients in Buenos Aires. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;12:525-6.
- ¹⁹ Dipierri JE, Tajima K, Cartier Robirosa L, Sonoda S. A Seroepidemiological Survey of HTLV-I/II Carriers in the Puna Jujena. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(6):717-20.
- ²⁰ Garay M, Ortega M, Guanica P, et al. HTLV-I/II among Blood Donors and HIV Positive Patients from Salta, Argentina. Ninth International Conference on Human Retrovirology: HTLV, Kagoshima, Japón, 5 al 9 de abril de 1999.
- ²¹ Herrera MP, Corral J, Lovaglio R, Aguirre R. Virus linfotrópico de células T humanas (HTLV). Seroprevalencia en bancos de sangre de la provincia de Salta. *Revista Argentina de Zoonosis y Enfermedades Infecciosas Emergentes*. 2012;10-4.
- ²² Biglione MM, Pizarro M, Puca A, Salomón HE, Berria MI. A Cluster of Human

- T-Cell Lymphotropic Virus Type I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Jujuy, Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(4):441-5.
- ²³ González LA, Villa AM, Kohler G, Garcea O, Kremenutzky M, Cáceres F, et al. Further Studies on HTLV-I Associated Myelopathy in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 1998;58(4):411-4.
- ²⁴ Remondegui C. Paraparesia espástica tropical por HTLV-I en la provincia de Jujuy. *Boletín sobre el SIDA en la Argentina*. 1998;14:20-8.
- ²⁵ Gioseffi ON, Nucifora E, Fantl D, Dufour C, Milone J, Di Paolo H. Adult HTLV-I Positive Leukemia-Lymphoma in Argentina. *Sangre (Barc)*. 1995;40(5):421-4.
- ²⁶ Marin O, Hasui K, Remondegui C, Sato E, Aye MM, Takenouchi N, et al. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Jujuy, North-West Argentina. *Pathol Int*. 2002;52(5-6):348-57.
- ²⁷ Biglione MM, Astarloa L, Salomón HE. High Prevalence of HTLV-I and HTLV-II among Blood Donors in Argentina: A South American Health Concern. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21(1):1-4.
- ²⁸ Berini CA, Pando MA, Bautista CT, Eirin ME, Martínez Peralta L, Weissenbacher M, et al. HTLV-1/2 among High-Risk Groups in Argentina: Molecular Diagnosis and Prevalence of Different Sexual Transmitted Infections. *J Med Virol*. 2007;79(12):1914-20.
- ²⁹ Pando M, Maulen S, Weissenbacher M, Marone R, Duranti R, Peralta LM, et al. High Human Immunodeficiency Virus Type 1 Seroprevalence in Men Who Have Sex with Men in Buenos Aires, Argentina: Risk Factors for Infection. *Int J Epidemiol*. 2003;32(5):735-40.
- ³⁰ Weissenbacher M, Rossi D, Radulich G, Sosa-Estani S, Vila M, Vivas E, et al. High Seroprevalence of Bloodborne Viruses among Street-Recruited Injection Drug Users from Buenos Aires, Argentina. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 5:S348-52.
- ³¹ Berini CA, Delfino C, Torres O, García G, Espejo R, Pianciola L, et al. HTLV-1 Cosmopolitan and HTLV-2 Subtype B among Pregnant Women of Non-Endemic Areas of Argentina. *Sex Transm Infect*. En prensa.
- ³² B.O. 31/01/05 Salud Pública. Resolución 58/2005. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Normas técnicas y administrativas de la especialidad de hemoterapia. [Disponible en: www.femeba.org.ar/fundacion]. [Último acceso: 18 de enero de 2013].
- ³³ Biglione M, Berini C, Eirin ME, Blejer J, Gioseffi O. Pautas para el diagnóstico, notificación y asesoramiento de la infección por virus linfotrópico T humano tipo 1 y 2 (HTLV-1/2) en Argentina. *Revista Argentina de Transfusión*. 2009;34(1-2):17-27.
- ³⁴ Berini CA, Eirin ME, Pando MA, Biglione MM. Human T-Cell Lymphotropic Virus Types I and II (HTLV-I and -II) Infection among Seroindefinite Cases in Argentina. *J Med Virol*. 2007;79(1):69-73.
- ³⁵ Berini CA, Gendler SA, Pascuccio S, Eirin ME, McFarland W, Page K, et al. Decreasing Trends in HTLV-1/2 but Stable HIV-1 Infection among Replacement Donors in Argentina. *J Med Virol*. 2010;82(5):873-7.
- ³⁶ Malan R, Berini CA, Eirin ME, Delfino CM, Pedrozo W, Krupp R, et al. Seroprevalence of HTLV-1/2 in Blood Donors from Misiones Province. *Medicina (B Aires)*. 2010;70(1):71-4.
- ³⁷ Brun RO, Astarloa L, Salomón HE, Biglione MM. Prevalence of HTLV-I/II Infection among Blood Donors in Santa Fe Province, Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2004;64(2):125-8.
- ³⁸ Eirin ME, Berini CA, Jones LR, Dileria DA, Puca AA, Biglione MM. Stable Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Subtype A/Subgroup A Endemicity in Amerindians from Northwest Argentina: A Health Problem to be Resolved. *J Med Virol*. 2010;82(12):2116-22.
- ³⁹ Pando M, Biglione MM, Toscano MF, Rey JA, Russell KL, Negrete M, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 and other Viral Co-Infections among Young Heterosexual Men and Women in Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(2):153-9.
- ⁴⁰ Berini CA, Eirin ME, Delfino CM, Weissenbacher M, Biglione MM. Predominance of Human Lymphotropic T Cell Virus Type 2 Subtype B in Urban Populations of Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. En prensa.
- ⁴¹ Eirin ME, Dileria DA, Berini CA, Jones LR, Pando MA, Biglione MM. Divergent Strains of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) within the Cosmopolitan Subtype in Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(10):1237-44.
- ⁴² Biglione M, Ávila MM, Biglione J, Weisburd G, Libonatti O, Gessain A. Molecular Characterization of HTLV-II from an Intravenous Drug Addict with AIDS in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 1996;28(3):139-42.
- ⁴³ Rodríguez C, Biglione M, Muracciole D, et al. Seroprevalencia de HTLV-1/2 en la ciudad de Formosa. Presentado en el Congreso Argentino de Virología, Buenos Aires, Argentina, 29-31 de agosto de 2001.
- ⁴⁴ Borda M, Svibel G, Berini C, Biglione M. Estudio epidemiológico sobre HTLV-1/2 en donantes de sangre de la provincia de Corrientes. XVIII Reunión de Comunicaciones Científicas y Tecnológicas de la Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina, 27-29 de junio de 2012.
- ⁴⁵ Gallego S, Maturano E, Recalde A, Gastaldello R, Sileoni S, Bepre H, et al. HTLV-I/II Seroprevalence and Risk Factors Associated with Infection in a Blood Donor Population in Córdoba, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2001;33(3):182-6.
- ⁴⁶ Iriarte E, Jones M, Cabrini S, et al. Prevalencia de HTLV-I/II en un banco de sangre de Entre Ríos. *Revista Argentina de Transfusión*. 2001;27:25-6.
- ⁴⁷ Chaki S, Biglione M, Paterniti A, Rocca H, Salomón H. HTLV-I/II: Estudio de seroprevalencia en donantes de sangre de la provincia de Neuquén. VII Congreso Argentino de Virología, Buenos Aires, Argentina, 23-25 de septiembre de 2002. Libro de resúmenes, 60 (55).
- ⁴⁸ Medeot S, Nates S, Recalde A, Gallego S, Maturano E, Giordano M, et al. Prevalence of Antibody to Human T Cell Lymphotropic Virus Types 1/2 among Aboriginal Groups Inhabiting Northern Argentina and the Amazon Region of Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(4):623-9.