

## Incorporación como Académico Honorario

---

### Conferencia: "Infecciones por HTLV-1: enfermedad desatendida con impacto en la salud pública de las Américas"

---

AH Dr. Eduardo Gotuzzo Herencia

La Infección por HTLV-1 es considerada una enfermedad desatendida y en la medicina las enfermedades desatendidas son aquellas que habitualmente están asociadas a pobreza y producen más pobreza, que por lo mismo no están en la lista de interés internacional, porque no afectan a las poblaciones más favorecidas económicamente. Y en el mundo se ha escogido 14 enfermedades desatendidas, pero esta enfermedad es tan desatendida que tampoco está en esa lista de las 14. Entonces debemos hablar de eso, por el impacto que tiene en el Perú y a través de los datos quiero enfatizar qué importante puede ser esta enfermedad.

Quiero comenzar hablando que esta enfermedad fue preocupación en el mundo cuando aparecieron linfomas en muchos países de América y aparece una leucemia en la zona del sur el Japón, en la zona de Okinawa, de donde viene la población nikkei, y se describe como una epidemia. En el año 1980 el profesor Robert Gallo en Estados Unidos, describe un nuevo virus que afecta a toda la población y la persona es contagiante durante toda la vida y no hay cura y a esto se le conoce como HTLV-1. (Human T-cell leukemia-lymphoma virus) y por eso es que tiene estas iniciales. Inicialmente se conocía que venía de animales, pero también se comienza a conocer que ataca a los mejores elementos de defensa que nosotros tenemos y que además es una infección permanente. No es como otras enfermedades que sólo es contagiante determinados días, determinadas fechas.

Aquí todas las personas que se han contagiado, toda la vida están infectados. Después aparece el VIH o virus del SIDA que es el número 3 de estos virus, y comienza a reconocerse esta importancia.

La primera pregunta entonces es ¿dónde está este virus?, y se reconoce que probablemente existan de 5 a 10 millones con la infección, sin embargo, nosotros hemos discutido con el autor, que es una persona del Instituto Pasteur de París, y creemos que esta cifra es todavía mayor. Está en el África, en América, en el Sur del Japón y también en Australia, en el centro de Australia, que es una zona que se llama Alice Spring que es donde está la población aborigen australiana. Esto es un estimado y digo claramente que el Perú aparece allí en ese mapa. Hay de 5 a 10 millones de portadores en el mundo; sin embargo, cuando se revisa dónde es que está en América, resulta que está en casi todos los países. También en la zona del Caribe, donde no es población latina, sino que es una población de origen negro o de origen inglés o francés, etc. Este virus ha migrado por varios lugares en el mundo y también nos llegó al Perú. Y nos llegó bajo dos condiciones: Hace más de 500 años nos llegó en la trata de esclavos y hace 100 años nos llegó por vía de la población nikkei, ya que la población nikkei venía de la zona más endémica del mundo que es la isla de Okinawa y Kyushu. Entonces, cuando estudiamos a los japoneses en el Perú, los inmigrantes del Japón, 15%

de ellos tenían HTLV y uno de cada 6 japoneses que llegaban al Perú, tenía este virus; sin embargo, este virus se fue perdiendo en las siguientes generaciones porque una de las maneras más importantes de contagiarse es la lactancia materna y entonces la cifra fue cada vez menor al reducir tiempo de lactancia.

Cuando estudiamos población del Cuzco en la zona de Quillabamba quechua-hablantes encontramos que 2.3% tenían la infección, (una de cada 40 mujeres de esa zona) donde no había japoneses y que no había otra población, sorprendentemente ya estaban infectados que es llamativa. Entonces fuimos a buscar básicamente el grupo que podría venir del África, buscamos en los grupos de la zona de Chíncha, buscamos en Ayacucho población aislada quechua-hablantes y mestizos de Lima. Una de cada 40 mujeres de esta zona tiene este virus. Esta no es una situación rara sino una situación importante a reconocerse. Esta es una cifra real en esta región y cuando observamos las regiones de Perú, no existen muchos casos en zonas de selva, pero existe en todo el Trapecio Andino de manera importante y existe también en la zona de Ica y en una parte de Lima. O sea, población quechua-hablante, población negra, población nikkei, pero la población nikkei ya ha ido perdiendo el virus de manera notable. Por supuesto, como decía Ricardo Palma, el que no tiene de inga tiene de mandinga y por lo tanto, en otras zonas también hay. Este virus lo tenemos también en otros sitios del Perú.

¿Cómo se transmite?. Lo primero es por transfusiones de sangre y por supuesto en los países pobres donde las mujeres tienen muchos abortos y tienen partos difíciles, reciben transfusiones de sangre. Yo, cuando era interno, al salir las mujeres del hospital, les ponían sangre para que "mejoren un poquito de la anemia", una práctica que hoy en día es por supuesto criticada. Entonces, eso es lo que se hacía hace tiempo. De todas maneras, las mujeres reciben 10 veces más transfusiones que los hombres y por lo tanto, están en riesgo de esta condición. En todos los estudios las mujeres de áreas pobres son las más contaminadas por el HTLV-1. Se transmite de manera parecida al VIH, pero tiene algunas diferencias importantes, casi no se transmite intrauterino, o sea, que una mujer puede tener hijos sanos si suspende la lactancia. Eso es lo que se ha hecho en Okinawa. Se transmite por vía sexual y también por transfusiones de sangre. Son las tres cosas que hay que reconocer para la transmisión y por eso es que es importante prevenirlo de alguna manera.

La prevención está en no dar de lactar si una mujer sabe que es positiva, lo que es difícil en áreas pobres de nuestro país, el cambio de comportamiento o el uso de prevención a través del condón en relaciones riesgosas y finalmente las transfusiones de sangre con sangre estudiada para el virus.

Nosotros hicimos estudios en madres y en sus hijos y pudimos apreciar cómo el tiempo de lactancia era el factor de riesgo más importante para transmitir. O sea, si una mujer que da de lactar a su hijo más allá de un año, 40% de sus hijos van a estar infectados y cuando estas mujeres tienen strongyloidiasis, la cifra es más elevada y eso se debe a que la carga del virus en mujeres con strongyloidiasis es mayor.

Cuando miramos trabajadoras sexuales de Lima, cuando ellas comienzan su trabajo (menos de 1 año) la cifra era alrededor de 3% de infección por el HTLV-1, pero luego de 6 años de práctica sexuales no protegidas, 16% de ellas estaban infectadas, éste es un estudio realizado en la década de los 90 donde el uso del condón todavía no era elevado, que después gracias al grupo de San Marcos se hizo una gran campaña en el Callao y ellos pudieron fortalecer el uso del condón que previno esto. Esta es una enfermedad que además de transfusiones y de la lactancia, es una enfermedad de transmisión sexual y se encuentra en grupos de alto riesgo, se asocia al número de parejas, al tiempo de prostitución, a otras enfermedades de transmisión sexual; el HTLV-1 ha sido aislado en el semen, en el cuello uterino en las mujeres, se transmite más como otras enfermedades más eficientes de hombre a mujer y finalmente el uso del condón ha protegido la transmisión de esta condición. Este es un tema que para nosotros es importante promover.

Ahora, ¿qué enfermedades están asociadas?, al ser portador del virus, se puede tener tres caminos. Uno de ellos es proliferación, el otro es una disfunción selectiva del aparato inmunológico, y el otro tener inflamación. O sea, se tiene tres ventanas donde terminan, pero desde ahora les adelanto que el grueso de personas nunca desarrolla nada, o sea, se acepta que el 90% de personas están infectadas toda la vida, pero no desarrollan por lo menos hasta ahora, enfermedades hasta ahora reconocidas.

Entonces, cuando uno mira la primera enfermedad que se asocia es tener leucemia o tener linfoma de células

T. Esto antes no se reconocía, hoy en día sí se sabe, porque fácilmente una prueba de ELISA descubre esta situación. En el Japón se reconocía que la zona roja es la zona sur del Japón, o sea, la zona pobre del Japón, Okinawa, la Isla de Kyushi y allí cuando uno mira la tasa de frecuencia donde ocurren más leucemias es la tasa del 15-16% de la población que tenía este virus en el año 1983, de tal manera que hay un mapa muy claro entre el virus y tener leucemia en el Japón. El Dr. Luis Casanova con el grupo del INEN claramente demostraron que eso era cierto también en el Perú como en otros países. Muchas personas presentan reacciones cutáneas que parecían una reacción alérgica crónica, pero en realidad era un linfoma y esta señora que también parecía tener un pequeño tumor, en realidad era un linfoma, datos que los obtenemos gracias a la coordinación del Dr. Francisco Bravo.

¿El linfoma es un problema serio? la respuesta es sí. Lo que es importante es que uno de cada tres de los linfomas de células T está asociado a este virus, cuando se habla tanto de enfermedades infecciosas, se habla del impacto agudo ¿cuántas neumonías? ¿cuántos han muerto?, recuérdese bien, que en el mundo se dice que el 16% de todas las neoplasias están asociadas a algún agente infeccioso. Pero, en los países del tercer mundo el 22%; en los países del norte el 10% de las enfermedades cancerosas están asociadas a gérmenes. Allí aparece el HTLV-1 como un elemento importante a reconocer. Entonces uno de los impactos que tenemos con este virus es tener linfoma o tener leucemia.

Una segunda ventana es la inflamación. La inflamación produce paraparesia espástica y tiene un curso lento, progresivo. Eventualmente, la gente tiene dificultades, comienza a tropezarse después de varios años y debe usar cierto apoyo. Pero, hay una forma rápida que con el Dr. Juan Cabrera y todo el grupo de nosotros reconocimos que en 2 años hay personas que pueden terminar en una silla de ruedas y esto es un elemento sumamente importante. Esta es una enfermedad que a un hombre joven con 4 años de enfermedad lo lleva a usar bastón, o a una chica que tenía menos de 6 meses de síntomas la lleva a usar silla de ruedas y tenía un compromiso bastante severo que no le permitía prácticamente caminar. Ella, lamentablemente, terminó en silla de ruedas por su dificultad enorme. Un caso de una señora que creía que tenía una enfermedad genética, porque tenía problemas al caminar y tenía 4

hijos con un problema muy serio para caminar, incluso, ellos vivían en una zona alta y tenían problemas para bajar para ir al colegio porque eran bastante pobres. De tal manera que ellos creían que era una enfermedad genética, y esto no es una enfermedad genética sino es una enfermedad infecciosa transmitida a través de lactancia a sus hijos. También mencionamos el caso de un señor que creía que a su mamá la habían embrujado en Ayacucho, pero él después empezó a tener una enfermedad parecida, después de 25 años usó bastón. Sin embargo, su esposa en 6 meses terminó en silla de ruedas. O sea, el mismo virus produjo dos evoluciones totalmente diferentes frente a esta enfermedad.

La pregunta es, ¿cuándo uno tiene el virus? qué es lo que va a pasar. El 4-5% desarrollan leucemia en el Japón y el 1% desarrolla paraparesia espástica. Pero, en América Latina del 1-3% desarrolla leucemia o linfoma y el 4% desarrolla paraparesia.

Lo que sabemos ahora es que hay riesgo familiar cuando uno tiene alguna de estas condiciones si en su familia van a aparecer otros casos parecidos.

Otra condición es la deficiencia inmunológica. Se sabe, en estudios del Brasil, que la persona que tiene el virus es más susceptible de adquirir el strongyloides, y eso también se comienza a reconocer en Okinawa donde el strongyloides, que no es muy común en esa zona aparece de manera importante teniendo HTLV-1.

En nuestro instituto, la Dra. Angélica Terashima ha publicado que los pacientes que fallaban a los tratamientos, 3/4 partes tenían el virus como causa de esa falla. Y nosotros publicamos como las formas graves de infestación que inicialmente creíamos que era un cáncer oculto, ninguno de ellos tenía cáncer oculto, lo que tenían era ese virus como causante de formas graves de strongyloidiasis que se acompaña de alta mortalidad. Muchas personas han muerto de un parásito que normalmente es muy simple de tratar, pero cuando se asocia a este virus tiene un comportamiento más severo. Incluso, recordando que si bien en las personas infectadas con el HTLV-1 el riesgo de desarrollar la enfermedad en el Perú era de 1-2% en toda la vida, cuando se tiene formas severas de strongyloidiasis, el 16% de pacientes en los siguientes 10 años desarrollan leucemia o linfoma y sabemos que es por una carga viral elevada.

Otra situación de deficiencia de respuesta a ácaros es lo que se llama sarna noruega, Es una sarna costrosa que es importante porque no es muy común, pero, sorprendentemente estos pacientes muchas veces no tienen diagnóstico porque sencillamente no se les hace un raspado en donde se encuentran los ácaros.

Cuando nosotros hemos estudiado sarna noruega con la Dra. Magali Ugaz, el 70% de sarna noruega en el Perú tenían el virus de HTLV-1

Qué otras condiciones han sido asociadas. La dermatitis infectiva crónica en los niños. Es una consideración frecuente producida por *Staphylococcus aureus*.

Otras veces, las micosis sistémica en nuestros países como la paracoccidiodomycosis, resulta que podemos encontrar que produce formas severas cuando están asociados a este virus. Y lo mismo podemos encontrar con otras micosis de América Latina que tienen esta condición.

Tuberculosis, otra enfermedad. En Bahía, Brasil, donde es una población fundamentalmente negra, la población general tiene 2% de infección HTLV-1, pero los tuberculosos tienen casi 11%. En el Perú la tasa más alta que hemos encontrado es 3%, Sin embargo, los tuberculosos de San Juan de Lurigancho tienen el 7%, mientras que solo el 2% tiene el VIH. O sea, para los pacientes con tuberculosis es un riesgo el tener el virus, éste es un tema importante, por lo que es una de nuestras áreas de estudio. Nosotros veíamos a los pacientes que tenían HTLV-1 y en su historia veíamos que tenían 14% de tuberculosis, decíamos estos son los más pobres del Perú porque tienen tanta tuberculosis, pero resulta que cuando fuimos a estudiar a su familia, también le preguntábamos lo mismo. La tuberculosis era altamente frecuente en las familias, pero era mucho más frecuente 11.5% en positivos y <4% en negativos en los que tenían HTLV-1 en la misma casa, durmiendo en el mismo ambiente y comiendo lo mismo. Los pacientes con tuberculosis estaban asociados a tener HTLV-1.

¿Qué hay de tratamiento?. Como es una enfermedad desatendida, no se investiga y por lo tanto, no hay tratamiento. No está en la lista de ninguna prioridad. No hay un tratamiento específico. Aquí debemos mencionar que para VIH hay 7 familias de antirretrovirales con 30 drogas aprobadas. Para esta enfermedad no existe ninguna droga aprobada. Solamente tenemos

estudios in vitro y algunos retrovirales que pueden ser importantes, ahora estamos abocados en este asunto. En el caso de leucemia, el interferón alfa y AZT ha sido importante para reducir la mortalidad y las diversas formas de malignidad. Cuando se tiene linfomas de células T y se da tratamiento con Zidovudina (AZT) o sea drogas antivirales, ésta no ha servido y la quimioterapia tampoco, por lo que es un linfoma todavía de mal pronóstico, pero en la leucemia, donde antes se morían todos los pacientes, hoy en día, cuando se da tratamiento con AZT más interferón, sorprendentemente, un buen grupo de ellos entra en remisión completa y después de 5 años están vivos y curados. Ya han ido aceptando que el mejor tratamiento para leucemia es este tratamiento.

¿Por qué hay que estudiar HTLV-1? . Nos parece importante porque afecta a una parte de la población, está asociado a una variedad notable de enfermedades, porque existe una alta tasa de infección intrafamiliar. Cuando tenemos un paciente y lo vamos a estudiar el 25% de sus familiares están infectados. Y no existe ningún tratamiento específico. Están infectados por la lactancia y entonces se va transmitiendo. Por esta razón es un modelo importante en investigación.

¿Cómo afecta esto la vida de la población?. En Australia, donde la expectativa de vida 80 años para las mujeres y 78 para los hombres, los indígenas australianos viven 25 años menos. Y ¿por qué viven 25 años menos?, porque tienen el HTLV-1, strongyloidiasis, y pueden tener diabetes y otros co-factores. Pero el HTLV-1 y el strongyloides son los factores más importantes que les quita 25 años de vida a estas personas.

Cuando diagnosticamos un caso, en general vamos a buscar al resto de la familia y tomar medidas preventivas en la familia. El modelo de desarrollo de investigación nos ha permitido mejorar la virología, hacer estudios en inmunología, estudios de genética, vía una revisión con los oncólogos sobre neoplasias, se les ha invitado a participar con nosotros en una cohorte muy grande, tenemos más o menos 3,500 personas o 1,300 familias en seguimiento.

El otro tema es que en el año 1997 pudimos compartir con el grupo de PRONAHEBAS para que en el Perú se haga despistaje, haciendo la prueba de ELISA para HTLV-1 en todos los bancos de sangre y se cumplió ese objetivo. Dos años después escribí una nota, porque en

América Latina habían solamente 2 países que hacían la prueba. Yo decía, si viajo a Colombia o viajo a Chile y tengo un accidente y me van a poner sangre, tengo que rogar que el paciente no haya tenido este virus. Hemos insistido en este tema porque en realidad produce enfermedades severas, porque es muy fácil hacer un ELISA, porque se elimina una vía de infección y por eso es que en toda América Latina queremos insistir que sí se haga despistaje así como hacemos la prueba de ELISA en VIH en todos los bancos de sangre, queremos que se haga y esto es importante porque ahora hay 10 países, y 6 más que están en la discusión de hacer este despistaje.

Por ejemplo, encontramos un paciente donante de sangre. ¿Qué pasa cuando vemos a su familia?, comenzamos a ver que hay personas que tienen paraparesia, que tienen strongyloidiasis, que uno murió de leucemia. Es decir, al estudiar un caso, uno se mueve en la búsqueda familiar, donde se puede tomar medidas de prevención, diagnósticos tempranos y algún tipo de medida. Este es el número de peruanos que han evitado tener la enfermedad. Podemos decir que hay 40 mil peruanos que han dejado de adquirir este virus en los últimos 20 años por haber hecho esa prueba.

Recientemente se realizó el Congreso Mundial de HTLV-1 en Tokio y presentamos 4 estudios. En uno de ellos se presentó a la cohorte grande, en otro se presentó la relación de strongyloides con la posibilidad de tener cáncer de manera temprana

En conclusión, ¿qué se ha hecho?. Más de 3,500 pacientes positivos, 1,300 familias. Se ha podido coordinar con todos estos grupos de especialistas que trabajamos juntos y se ha podido trabajar de cerca con PRONAHEBAS que es la institución nacional de los bancos de sangre. En los últimos 20 años, como digo, se han prevenido 40,000 infecciones, pero además se han asesorado tesis de maestría, de doctorado, de pregrado y hay 27 artículos de revistas internacionales y 2 en revistas peruanas; se ha buscado reconocer el impacto social, o sea, reconocer la aparición de comorbilidades como las formas severas de strongyloidiasis, las formas severas de micosis en el Perú, la relación con tuberculosis. El problema de la alta tasa de discapacidad que produce la paraparesia, sorprendentemente, en los últimos años hemos comenzado a ver que además se caen y se fracturan, entonces estas personas se

quedan aún más dañadas con más discapacidad por lo que se reconoce que las expectativas de vida de estas personas son muy malas, terminan con úlceras y fallecen etc., y finalmente, que hoy en día, el strongyloides para nosotros es un marcador importante cuando uno tiene este virus en la posibilidad de desarrollar leucemia o linfoma. Buscamos diseminar el conocimiento en todos los profesionales de la salud. Sabemos que el diagnóstico produce mucha angustia, temor, temor a la estima. Y finalmente a la población pobre la hace más pobre. Por estas razones creemos que esa es una situación de salud pública y precisamente nos han dado la opción de que organicemos el Congreso Mundial de HTLV-1 en abril del 2019.

¿Qué estamos haciendo ahora?. Buscando métodos rápidos, estudiar dos drogas para paraparesia, estudiar el genoma del parásito para ver qué relación tiene con leucemia, estudiar a los familiares y los códigos genéticos, porque estas personas tienen una tendencia familiar. Estudiar los pronósticos oculares de la uveítis posterior que está asociada también a este virus. Estudiar la función pulmonar, la aparición inusual de broquiectasias, o alveolitis fibrosante por este virus, condición que no se conocía antes. Finalmente estamos tratando de desarrollar estudios básicos para en el futuro tener la posibilidad de una vacuna con la U de Miami.

¿Qué le pedimos al país? Primero que esta enfermedad sea reconocida que tiene un impacto social. No tenemos una prueba de Western Blot en el Instituto Nacional de Salud, No tienen cargas pro virales, no hay medicación en los hospitales para la paraparesia o sea baclofeno, ni para strongyloides o ácaros la ivermectina. Entonces, un paciente que es pobre, que le cuesta ir al sistema de salud, tomar un taxi para ir al hospital y después volver a tomar un taxi de regreso realmente le cuesta caro porque no hay un sistema de apoyo a los discapacitados, Finalmente, los buses en el Perú no tienen ninguna salida o apoyo para ellos.

Para la leucemia que se ha cambiado la historia, tampoco hay interferón ni AZT.

Solamente debo decir que tengo el privilegio de trabajar con una lista muy grande de colaboradores que nos ha permitido avanzar y señalar claramente que HTLV-1 es una enfermedad desatendida con gran impacto social. Muchas gracias.