



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**PREVALENCIA FAMILIAR DE INFECCIÓN POR HTLV 1 A PARTIR
DE UN CASO ÍNDICE DESDE EL AÑO 1997-2022 EN UNA COHORTE
DE PACIENTES CON HTLV EN PERÚ**

**FAMILY PREVALENCE OF HTLV-1 INFECTION FROM AN INDEX
CASE FROM THE YEAR 1997-2022 IN A COHORT OF PATIENTS WITH
HTLV IN PERU**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

AUTORAS

MARIA PIA BOBADILLA CHUQUIURE
ESTEPHANY LORENA QUILICHE AREVALO

ASESOR

JOSE EDUARDO GOTUZZO HERENCIA

CO-ASESOR

FERNANDO ALONSO MEJIA CORDERO

LIMA - PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dra. Coralith Marlinda Garcia Apac

Vocal: Dr. Martin Montes Delgado

Secretario: Dra. Elsa Violeta Gonzalez Lagos

Fecha de Sustentación: 08 de agosto del 2024

Calificación: Aprobado

ASESORES DE LA TESIS

ASESOR

Dr. Jose Eduardo Gotuzzo Herencia

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID 0000-0003-1747-4352

CO-ASESOR

Dr. Fernando Alonso Mejia Cordero

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID 0000-0001-8429-8833

DEDICATORIA

Dedicamos este proyecto, con profunda gratitud y amor, a nuestros queridos padres, quienes han sido nuestra fuente de inspiración, fortaleza y apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer en especial a nuestros padres, por su incondicional apoyo durante todo este proceso. Además, agradecer a nuestros asesores por guiarnos durante todo este camino. Agradecemos en especial, a las licenciadas Dyana y Susana sin quienes no habría sido posible la revisión necesaria para nuestra tesis.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente proyecto fue autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

Prevalencia familiar de infección por HTLV 1 a partir de un caso índice desde el año 1997-2022 en una cohorte de pacientes con HTLV en Perú

INFORME DE ORIGINALIDAD

7 %	7 %	3 %	1 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1 %
2	issuu.com Fuente de Internet	1 %
3	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %
4	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
5	repositorio.bahiana.edu.br Fuente de Internet	<1 %
6	www.carabayllo.net Fuente de Internet	<1 %
7	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %
8	www.scielo.sa.cr Fuente de Internet	<1 %

TABLA DE CONTENIDOS

	Pag.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
III. MATERIALES Y MÉTODOS	4
IV. RESULTADOS	11
V. DISCUSIÓN	14
VI. CONCLUSIONES	19
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS	29
ANEXOS	35

RESUMEN

Antecedentes: El virus linfotrópico humano de células T tipo 1 es endémico en Perú, con evidencia de transmisión intrafamiliar en otros países. En Perú, no se han realizado estudios sobre esto ni se descarta HTLV-1 en familiares de casos positivos, lo cual es crucial para el diagnóstico temprano y prevención. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de la infección por HTLV-1 en un grupo familiar a raíz de un caso índice; así como determinar la frecuencia de enfermedades asociadas, familiares estudiados y frecuencia de HTLV-1 según el parentesco. **Materiales y métodos:** Se utilizó un diseño retrospectivo, revisando el archivo de historias del Grupo de Investigación en HTLV-1 del Instituto de Medicina Tropical. Se identificó a los casos índices, definidos como el primer individuo positivo de un grupo familiar y a sus familiares directos (padre, madre, hermanos, hijos y parejas). Se halló la prevalencia de HTLV-1 en los familiares estudiados de dichos casos índices ajustando el intervalo de confianza mediante un estimador por clústeres. **Resultados:** Se encontraron 1 255 casos índices y 3 431 familiares estudiados. La frecuencia de familiares estudiados fue de 30,30%. La prevalencia de HTLV-1 en familiares estudiados fue de 36,43% (IC 95: 34,67-38,23%). La frecuencia de HTLV-1 en madres estudiadas fue 63,30%, en padres 52,33%, en hermanos 32,65%, en hijos 22,84% y en parejas 57,19%. **Conclusiones:** La prevalencia hallada detecta la presencia de transmisión intrafamiliar en la cohorte por lo que es necesario ampliar estudios para determinar los factores de riesgo asociados. Además, urgen políticas de salud pública para la detección temprana en familiares de casos positivos.

Palabras clave: *virus linfotrópico T humano 1, relaciones familiares, prevalencia, salud pública, Perú*

ABSTRACT

Background: Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is endemic in Peru, with evidence of intrafamilial transmission in other countries. In Peru, no studies have been conducted on this issue, and HTLV-1 is not screened for in relatives of positive cases, which is crucial for early diagnosis and prevention.

Objective: To determine the prevalence of HTLV-1 infection in a family group following an index case, as well as to determine the frequency of associated diseases, studied relatives, and HTLV-1 prevalence by relationship. **Materials and**

methods: A retrospective study was conducted by reviewing the records of the HTLV-1 Research Group at the Institute of Tropical Medicine. Index cases were identified as the first positive individual in a family group, along with their immediate relatives (father, mother, siblings, children, and partners). The prevalence of HTLV-1 was determined in the relatives of these index cases, adjusting the confidence interval using a cluster estimator. **Results:** A total of 1,255 index cases and 3,431 relatives were studied. The frequency of studied relatives was 30.30%. The prevalence of HTLV-1 in studied relatives was 36.43% (95% CI: 34.67-38.23%). The HTLV-1 frequency was 63.30% in mothers, 52.33% in fathers, 32.65% in siblings, 22.84% in children, and 57.19% in partners. **Conclusions:** The found prevalence suggests the presence of intrafamilial transmission in the cohort, making it necessary to expand studies to identify associated risk factors. Additionally, public health policies are urgently needed for early detection in relatives of positive cases.

Keywords: *Human T-lymphotropic virus 1, Family Relations, prevalence, Public Health, Peru*

I. INTRODUCCIÓN

El virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) es el retrovirus causante de la leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA) y paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada a HTLV-1 (PET/MAH). Se encuentra asociado a entidades inflamatorias, como uveítis y dermatitis infecciosa (DI), e infecciones como hiperinfección por *S. stercoralis* (1).

Presenta una distribución mundial con un estimado de 5-10 millones de personas infectadas; sin embargo, esta cifra subestima el valor real (2). Es endémico en Japón, Caribe, Sudamérica, Sudáfrica y Medio Oriente (3). El Perú también es endémico y se han encontrado grupos con elevadas prevalencias (4-10).

Existen tres vías de transmisión: sexual, sanguínea y vertical. Esta última es considerada la más importante y puede darse por tres mecanismos: placentaria, perinatal y vía lactancia materna (1). A mayor tiempo de lactancia, mayor es la tasa de seroconversión en los hijos de madres positivas (11, 12).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la confirmación con Western Blot (WB), PCR, inmunoensayo lineal (LIA) o inmunofluorescencia indirecta (IFI), luego de haber obtenido un resultado positivo en la prueba ELISA (13).

Estudios han evidenciado la prevalencia de HTLV-1 en familiares de casos positivos en Brasil (14, 15), Argentina (16), Chile (17) y Zaire (18). Además, se ha evidenciado la agregación de enfermedades asociadas a HTLV-1 en familias (19). En Perú, estudios han demostrado la presencia de transmisión vertical (12, 20). Sin embargo, existen escasos estudios sobre la transmisión intrafamiliar y no se cuenta con normas de salud para vigilancia epidemiológica de HTLV-1 (21).

Justificación

El presente estudio busca hallar la prevalencia en los familiares estudiados de pacientes positivos para HTLV-1, poniendo en evidencia la presencia de transmisión intrafamiliar en el Perú. Este estudio busca resaltar la importancia de visibilizar este problema. El objetivo es reflejar la necesidad de guías de salud pública que indiquen la detección temprana en familiares para la prevención de donación de órganos, sangre, etc.; la lactancia materna, y fomentar el uso de métodos de barrera en las relaciones sexuales.

II. OBJETIVOS

Principal

Determinar la prevalencia de la infección por HTLV-1 en un grupo familiar a raíz de un caso índice entre los años 1997 y 2022 en una cohorte de pacientes con HTLV.

Secundarios

1. Determinar la frecuencia de las enfermedades asociadas a HTLV-1 dentro del grupo familiar
2. Determinar la frecuencia de infección de acuerdo al parentesco con el caso índice
3. Hallar la frecuencia de familiares estudiados

III. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Diseño de estudio

El diseño elegido para la investigación fue un estudio longitudinal retrospectivo.

Escenario de estudio

La información proviene del archivo de pacientes del grupo de investigación en HTLV-1 del IMTAvH, en colaboración con el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) y la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Este incluye historias clínicas físicas del registro de pacientes referidos de diversos establecimientos de salud de todo el Perú, siendo centro de referencia para HTLV en el país. Todos los pacientes, luego de firmar un consentimiento informado, han pasado por una prueba ELISA. Esta es realizada en los siguientes escenarios: donantes de sangre u órganos; pacientes con sospecha de una enfermedad asociada a HTLV-1 como PET, linfoma/leucemia, uveítis, DI, sarna costrosa (SC), tiroiditis e hiperinfección por estrongiloidiasis; pacientes con otras enfermedades como VIH, TBC, otras neoplasias, inmunosupresión, enfermedades autoinmunes, entre otros, y familiares directos de pacientes positivos. De obtener un resultado positivo, se les indica realizarse una prueba confirmatoria como WB o PCR. Estas pruebas de alto costo no se encuentran financiadas por el estado por lo que muchos pacientes no logran realizarlas. Es por ello que también consideran como personas con infección por HTLV-1 a aquellos que cuenten con dos pruebas ELISA reactivas de distintos métodos, una prueba ELISA reactiva en un paciente con clínica asociada, o una prueba ELISA reactiva con historia familiar de un familiar directo con HTLV-1 confirmado. Estas consideraciones se basan en estudios realizados en el país donde

se muestra el alto VPP de los ELISAs Platelia (98%), Murex y Ortho (100%) cuando se usan de manera combinada (22), y alta especificidad (93,28%) y sensibilidad (100%) del ELISA Biokit (23); las cuales son precisamente las pruebas usadas por el IMTA vH.

Una vez realizado el diagnóstico a los pacientes positivos, se indica estudiar a los padres. Si la madre es positiva o no puede ser estudiada, se estudia a los hermanos. A las mujeres se les indica estudiar a sus hijos y parejas, y a los hombres, a su pareja, y si esta es positiva o no puede ser estudiada, se estudia a los hijos (24) (Anexo 1). Se recopila los datos de filiación, factores de riesgo y posibles enfermedades asociadas de todos los pacientes incluidos en una ficha estandarizada, así como los datos de filiación y diagnóstico de HTLV-1 (“positivo”, “negativo” o “desconocido”) de sus padre, madre, hermanos, hijos y parejas. Esto permite establecer relaciones de parentesco entre distintas personas incluidas en el archivo.

B. Población

Se trabajó con los 12 000 registros de los pacientes estudiados para HTLV-1 incluidos en el archivo del IMTA vH.

Criterios de inclusión

- Registros de pacientes que acudieron por primera vez al centro de estudios entre 01 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre del 2022
- Registros de pacientes que fueran casos positivos o negativos de HTLV-1
- Registros de pacientes que contaban con por lo menos un familiar directo con estudios para el diagnóstico de HTLV-1

Criterios de exclusión

- Registros de pacientes menores de 3 años al ingreso
- Registros de pacientes negativos cuyos familiares estudiados fueron también negativos

Debido a la naturaleza del estudio, se trabajó con toda la población que cumplió con los criterios mencionados. Luego de ello, se clasificó a los pacientes incluidos como casos índices o familiares.

C. Definición operacional de variables

Las distintas variables utilizadas en este estudio se detallan en el Anexo 2. Las otras definiciones utilizadas durante el estudio se describen a continuación.

Caso índice (CI): primer paciente positivo para HTLV-1 de un grupo familiar que acude al instituto a raíz del cual se estudiaron a sus familiares directos.

Familiar directo: padre, madre, pareja(s), hijos y hermanos del CI o de los casos positivos.

Total de familiares directos: familiares directos vivos referidos en el registro del CI, ampliado a los familiares directos previamente no contabilizados de los familiares directos positivos del CI de los que se hayan estudiado más familiares.

No se incluye al CI.

Familiares estudiados: familiares del CI que acuden al instituto a realizarse el descarte de HTLV-1 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. A ello, se suma los familiares estudiados de los familiares directos positivos del CI.

No se incluye al CI.

Núcleo familiar: se refiere a la división de un grupo familiar en distintos grupos de familiares directos. Estos permiten obtener un conteo preciso de los miembros de una familia extendida sin duplicar a ningún miembro. Por ejemplo, si una familia está compuesta por un hermano, una madre y un CI, y el hermano tiene una esposa e hijo estudiados, estos últimos formarán parte de otro núcleo familiar siendo este un nuevo núcleo. De este modo, esta clasificación evita la doble contabilización de familiares directos positivos.

Grupo familiar: grupo en el que se incluyen a todos los núcleos familiares relacionados a un mismo caso índice, siempre y cuando exista un familiar directo positivo que una a uno o más núcleos (Anexo 3).

Vía de transmisión: posible vía de contagio de HTLV-1 en los casos positivos pudiendo ser vertical, sexual, sanguínea o indeterminada de acuerdo a los establecido en el Flujograma de determinación de vía de transmisión (Anexo 4).

D. Procedimientos y técnicas

Identificación de registros de pacientes elegibles

Las investigadoras revisaron manualmente las historias clínicas físicas de los pacientes de la unidad de HTLV-1 del IMTAvH. No se evaluó las historias clínicas del hospital. Los datos de los registros de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se registraron en una base de datos en Excel con un código único de identificación. Se verificó que en la sección destinada a la descripción de los familiares se consignará que algún familiar directo hubiera sido diagnosticado como positivo o negativo para HTLV-1. Posteriormente, se buscaron en los archivos los registros que coincidieran en nombre, edad, sexo y estado diagnóstico

de HTLV-1 con lo registrado en la ficha del familiar. Se consignó el diagnóstico de HTLV establecido en el primer año tras el ingreso.

Formación de grupos familiares

Una vez identificados los pacientes elegibles, se procedió a armar los grupos familiares. Para ello, se revisó la sección de las historias clínicas destinadas a la recolección de datos de familiares de cada registro de cada paciente. Se verificó que los nombres, apellidos, sexo, edad y diagnóstico de HTLV-1 consignados en dicha parte del registro coincidan con el registro del familiar referido para la corroboración de parentescos. Ninguno de los nombres ni apellidos fue almacenado. Se eliminaron a los grupos familiares en los que todos los registros eran de casos negativos. Se crearon famiogramas en base a ello (Anexo 5).

Identificación de los casos índices

Dentro de cada grupo familiar, se identificó al primer registro de paciente positivo que acudió al instituto y se le catalogó como caso índice.

Clasificación de familiares directos

Al resto de registros dentro del grupo familiar se les clasificó como familiares directos y se les asignó un parentesco de acuerdo a su relación con el caso índice. Si estos familiares resultaban positivos y mencionaban tener otro familiar directo estudiado que no fuera familiar directo del CI, se les incluyó formando un nuevo núcleo familiar. Todos ellos conformaron un grupo familiar.

Conteo de familiares directos

Se realizó un conteo de los familiares directos vivos referidos en el registro del CI para determinar el total de familiares directos. En caso el grupo familiar estuviera conformado por más de un núcleo familiar, se sumó a la cifra previa obtenida los familiares directos del familiar directo positivo que unía a ambos núcleos familiares que no hayan sido previamente contabilizados. Esta suma dio el total de familiares directos. Para el conteo de familiares estudiados se contó a todos los registros pertenecientes a un mismo grupo familiar menos el caso índice.

Determinación de enfermedades asociadas a HTLV-1

Se recopilaron los diagnósticos asociados a HTLV-1 para los CI y familiares directos positivos en base a lo consignado en la historia clínica por el médico evaluador al momento del diagnóstico o durante las reevaluaciones en caso las hubiera. Se consideraron los datos hasta la última evaluación. Dichos datos se corroboraron con biopsias, análisis de laboratorio, y certificados de discapacidad en caso los hubiera, así como con la sintomatología referida por el paciente y que el tratamiento indicado fueran acordes a la enfermedad diagnosticada.

Revisión y control de calidad

Se verificó que no existieran duplicados. Si los hubiera, se tomó la primera ficha para el año de ingreso. Se realizó una segunda revisión del archivo en busca de familiares o datos ausentes. Para los pacientes positivos (familiares y casos índices) se determinó la vía probable de transmisión y se halló las frecuencias de estas.

E. Aspectos éticos del estudio

La presente tesis ha sido aprobada por el Comité de Ética de la UPCH y se rige por los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvieron las autorizaciones

correspondientes. Todos los datos recolectados fueron resguardados, con acceso exclusivo para las investigadoras y sus asesores. No se incluyeron nombres ni datos que permitan identificar a los pacientes al publicar el estudio. Los datos recopilados se almacenaron y mantendrán archivados en el IMTAvH.

F. Plan de análisis y manejo de datos

Todos los datos recolectados de cada paciente fueron incluidos en una base de datos de Microsoft Excel ® (Microsoft). Se asignó un código a cada familia. Se agregó a los familiogramas el diagnóstico de HTLV-1 y sus enfermedades asociadas. Para el análisis principal de esta tesis se determinó la prevalencia de HTLV-1 en familiares estudiados, dada por la siguiente fórmula $\frac{\text{familiares estudiados positivos}}{\text{familiares estudiados}}$, para cada grupo familiar y para el total de grupos familiares. Se ajustaron los intervalos de confianza mediante un estimador tipo sándwich para clústeres de acuerdo a los grupos familiares (25). Se halló la frecuencia de las enfermedades asociadas a HTLV-1 tanto para casos índices como para sus familiares positivos mediante la siguiente fórmula $\frac{\text{registros de pacientes positivos con determinada enfermedad}}{CI_s + \text{familiares estudiados positivos}}$. Para hallar el porcentaje de familiares estudiados, se utilizó la siguiente fórmula $\frac{\text{familiares estudiados}}{\text{total de familiares directos}}$. Se realizó la comparación de las distintas variables independientes con la prueba de regresión para la variable continua y con la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas. Se utilizó el software Stata® versión 18 (StataCorp). Se aceptó un nivel de significancia del 95%.

IV. RESULTADOS

Entre 1997 y 2022, se encontró un total de 4 705 registros de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Trece registros de pacientes fueron excluidos por ser menores de 3 años y 6 por tratarse de duplicados.

Se encontró 1 255 casos índices de los cuales 802 (63,90%) fueron mujeres. La edad promedio fue de 44,93 años (3-90). El 48,53% (N=609) de los CI se identificaron como mestizos y 37,05% (N=465) como naturales de la sierra. La mayoría (28,69%) de ellos ingresaron a la cohorte entre los años 2007 y 2011, y en su mayoría (53,55%) acudieron debido a que presentaban una enfermedad asociada a HTLV-1 (Tabla 1). El 38,96% (N=489) de los CI tenían PET/MAH y el 11,16% (N=140) tuvieron linfoma/leucemia (Tabla 2). Se encontró que cada CI tenía una mediana de 9 familiares directos (rango intercuartil de 6 a 12); sin embargo, se estudió entre 1 y 26 familiares por CI con una mediana de 2 familiares directos por CI (rango intercuartil de 1 a 3). En cuanto al lugar de nacimiento, 507 (40,40%) de los CI eran de Lima y 111 (8,84%) de Apurímac. El resto era de los otros departamentos del Perú y solo se encontró a dos CI nacidos en otro país (Figura 1).

Luego, se encontró a 3 431 familiares estudiados agrupados en 1 255 grupos familiares. Los familiares estudiados representan al 30,30% del total de familiares directos. En cuanto al género, 2 150 (62,66%) de las familiares fueron mujeres y la edad promedio fue de 36,97 (3-95). El 55,70% (N=1 911) de los familiares se identificaban como mestizos y el 29,29% (N=1 005) como naturales de la sierra. De manera similar que los CI, 1 031 (30,05%) familiares acudieron al instituto entre el 2007 y 2011. El principal motivo por el cual acudían fue debido a que tenían un

familiar con HTLV-1 (Tabla 1). Se encontró que los familiares acudían el mismo año que el CI a ser estudiados con una media de 1,68 años de diferencia entre el estudio de CI y sus familiares. Se estudió a 327 madres, 86 padres, 680 hermanos, 619 parejas y 1 318 hijos, el resto fueron familiares de segundo o tercer grado. De los familiares, solo el 6,96% (N=87) tuvieron PET/MAH y el 2,56% (N=32) linfoma/leucemia. Ninguno de los familiares presentó hiperinfección por *Strongyloides* (Tabla 2). Los familiares en su mayoría nacieron en Lima (51,65%) y Apurímac (7,05%). Además, 8 familiares nacieron en otro país. Se estudió a más familiares cuando el caso índice provenía de Lima (Figura 2).

Como resultado principal, se encontró una prevalencia en familiares estudiados de 36,43% (1 250/3 431), con un intervalo de confianza del 95% de 34,67 - 38,23% ajustado para el número de familiares estudiados en cada familia. Además, de los 1 255 grupos familiares estudiados, se encontró que 742 (59,1%) tenían al menos un familiar positivo, además del CI. En el análisis separado por cada grupo familiar, se encontró una prevalencia media de 37,78% (0-100%). Sin embargo, debido a que solo se estudió al 30,30% de familiares, estas cifras involucran a los 488 grupos familiares formados por solo un miembro además del caso índice, de los cuales 206 fueron positivos y 282 negativos, afectando las cifras del 0% y 100%. Al analizar solo a los grupos familiares con 5 a más familiares estudiados, la prevalencia media fue de 36,65% (0-89%) (Anexo 6). En cuanto al género, se encontró que el 36,69% (789/2 150) de las familiares mujeres estudiadas fueron positivas, mientras que el 35,98% (461/1 281) de los familiares hombres fueron positivos. Además, el 63,1% (N=789) de los familiares positivos eran mujeres; sin embargo, la diferencia no fue significativa ($p=0,676$). La edad media para los familiares positivos fue de 40,47

mientras que para los negativos fue de 34,97, con una diferencia significativa ($p < 0,001$) (Tabla 3). Dentro de las madres estudiadas, se encontró una prevalencia de 63,3% con un IC de 57,91-68,37% y entre los padres de 52,33% con un IC 41,61-62,83%. En cuanto a los hermanos estudiados, una prevalencia de 32,65% con un IC de 28,66-36,99%. Entre los hijos, la prevalencia fue del 22,84% con un IC de 20,21-25,70%. Entre las parejas, se encontró una prevalencia de 57,19% con un IC de 53,23-61,06% (Tabla 4).

Respecto a las enfermedades asociadas a HTLV se encontró que, dentro de todos los casos positivos, tantos familiares como casos índices, 576 (23%) tenían PET/MAH y 172 (6,9%) tenían linfoma/leucemia. Además, 124 (5%) pacientes reportaron historia de dermatitis infecciosa o se les diagnosticó al ingreso (Tabla 2). En más de la mitad de los casos (55%) no se pudo establecer una probable vía de transmisión. Se encontraron 907 pacientes (36,21% de los casos positivos) con probable transmisión vertical, 124 casos (4,95% de los positivos) con probable transmisión sexual y 96 (3,83% de los positivos) casos asociados a una transmisión por vía sanguínea (Tabla 5). Si se toma en cuenta solo a los casos en los que se pudo determinar una probable vía de transmisión, las frecuencias fueron de 80,48% 11,00% y 8,52%, respectivamente. Se muestran dos familiogramas que esquematizan la posible transmisión intrafamiliar (Figura 3).

V. DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero realizado a gran escala sobre prevalencia en familiares de pacientes con HTLV-1 en el país. Estudios que evalúan la prevalencia de HTLV-1 en familiares de pacientes positivos han sido realizados en otros países como Taiwán, Chile, Benín, Argentina y principalmente en Brasil, encontrando prevalencias de entre 22-38,80% (14-17, 26-31), situando a la prevalencia de 36,43% hallada en el presente estudio dentro de lo esperado. Todos estos estudios utilizaron pruebas confirmatorias como WB y PCR. En ninguno de los estudios mencionados se menciona el porcentaje de familiares estudiados en relación al total de familiares de cada CI ni se otorga un intervalo de confianza ajustado para el número de familiares estudiados en cada familia. Por otro lado, Ferreira et al. realizaron un estudio retrospectivo en Brasil, encontrando una prevalencia del 44,1%. Esta cifra es mayor que la encontrada en el presente y otros estudios, posiblemente debido a que solo incluyeron familias con evidencia de transmisión vertical (32). Cabe resaltar que el presente estudio ha evaluado a una población mayor de pacientes comparado con los otros estudios presentados. Se refuerza la importancia de realizar el descarte de HTLV-1 en los familiares de pacientes positivos.

El presente estudio encontró que el 59,1% de los grupos familiares estudiados, tenían al menos dos integrantes positivos, sugiriendo transmisión familiar. El mismo análisis fue realizado en 3 de los estudios previamente mencionados hallando un 36,3% (154/424) (26), 43,5% (37/85) (28) y 75% (9/12) (30) de grupos familiares con al menos un caso positivo además del CI y en todos se usa esto como

indicativo de transmisión familiar. Se observa una gran variación entre estos datos según el número de grupos familiares estudiados.

No se encontraron estudios de prevalencia familiar en Perú, a pesar de existir estudios de prevalencia de HTLV en poblaciones de riesgo, gestantes y donantes de sangre (33-36). Esto resalta la importancia del presente estudio, el cual es necesario para comprender la transmisión del virus dentro de cada grupo familiar y resalta la necesidad de generar estrategias de control y prevención de la transmisión familiar en el país.

Se encontró una mayor frecuencia de transmisión vertical. De manera similar, Frutos et al. encontraron que de 19 grupos familiares con HTLV en Argentina, en el 73,7% ocurrió transmisión vertical y en 36,8% transmisión sexual (16). Esto es consistente con el concepto ya conocido de que, en el HTLV, la transmisión vertical juega un rol más importante que la transmisión sexual. Se encontraron 96 (3,83%) con transmisión probablemente asociada a transfusión sanguínea, hecho basado en que se asume que todas las transfusiones posteriores a 1997 se encuentran libres de HTLV-1. En la mayoría de casos, debido a falta de información sobre los familiares, no se pudo determinar con exactitud la vía de contagio.

Respecto a la prevalencia según el parentesco con el caso índice, un estudio encontró una prevalencia de 36,6% en las madres de los pacientes positivos (29), valor menor al hallado en las madres de nuestro estudio de 63,30%. Otros, han encontrado prevalencias de 14,2-20,4% (28, 29, 37) en los hijos, cifras similares a la hallada de 22,84% del presente estudio. Otros estudios encontraron prevalencias en parejas de pacientes seropositivos de 35,9% (29) y 38,3% (28), ambas cifras

menores a la hallada en el presente estudio de 57,19%. Otro estudio realizado en China, encontró que el 83,3% (5/6) de esposas fueron positivas, mientras que ninguno de los esposos fue positivo (38). Se ha reportado que la transmisión sexual ocurre con mayor frecuencia de hombres a mujeres que de mujeres a hombres (39) y la determinación de ello se encuentra fuera del alcance de nuestro estudio.

Es importante resaltar que las prevalencias varían de acuerdo a distintos factores particulares de cada familia, como se puede apreciar en el Anexo 6, por lo que consideramos necesario realizar un estudio más amplio para la evaluación de factores de riesgo asociados. Además, es importante tener en cuenta en el análisis el parentesco de los familiares con el CI. Por ejemplo, en las parejas que hayan estado expuestas a transmisión sexual se debe analizar a detalle los factores asociados a dicha vía de transmisión. Las relaciones familiares pueden ser más complejas que lo previamente descrito. Un ejemplo de ello es la lactancia cruzada, es decir, cuando un niño recibe lactancia materna de alguien que no es su madre (otro familiar o nodriza). Es por ello que se sugiere que, ante los casos de niños positivos con madre negativa, se estudie a su nodriza, si la tuviera.

El presente estudio encontró una frecuencia más elevada de lo esperado de PET/MAH (22,99%) comparada con el riesgo de desarrollarla a lo largo de la vida de 1,9-2,4% (40). Por otro lado, la frecuencia de linfoma/leucemia hallada de 6,87% se encuentra dentro del 5-10% esperado de riesgo de desarrollar dicha enfermedad en individuos con HTLV-1 (41). En Japón, otro país endémico, se observó una incidencia de aproximadamente 80 casos por cada 100,000 personas infectadas (42), cifra menor a la hallada. Estos hallazgos podrían ser explicados por la agregación familiar de enfermedades, como ha sido descrito anteriormente por otros

estudios (43-45). Una revisión sistemática encontró 270 familias con más de un integrante con una enfermedad asociada a HTLV-1, de las cuales el 83% tenían más de un miembro con la misma enfermedad (19). Sin embargo, la determinación de ello escapa del alcance de este estudio.

El presente estudio ha presentado varias limitaciones. Al contar con un diseño descriptivo, no es posible realizar asociaciones de manera concluyente. Las pruebas confirmatorias, tales como Western Blot o PCR, tienen un alto costo, por lo que no todos los pacientes tuvieron acceso a ellas, a diferencia de otros estudios previamente mencionados. Si bien las pruebas ELISA utilizadas tienen un alto VPP, sería ideal realizar una prueba confirmatoria para mayor precisión de los resultados y mejor seguimiento de los pacientes. La cohorte estudiada data de 1992; sin embargo, solo se incluyó a pacientes desde 1997, por lo que, en algunos casos, se tuvo que omitir a familiares de un mismo grupo. Además, algunos datos no pudieron ser corroborados debido a la pérdida de material tales como historias o pruebas, motivo por el cual no se pudo incluir a algunos pacientes del presente estudio.

Solo se estudió al 30,30% de los familiares de los casos índices, lo cual se debió, entre otras cosas, a que muchos familiares directos se encontraban en otras ciudades sin posibilidad de viajar para ser incluidos en el archivo o simplemente no deseaban ser incluidos en el grupo de estudio. Además, algunos pacientes no desean comunicar su diagnóstico. Los pacientes con síntomas o enfermedades asociadas a HTLV-1 acuden con mayor frecuencia al IMTAvH en comparación con aquellos asintomáticos, como se evidencia con la alta prevalencia hallada de PET (22,99%), por lo que podría existir un sesgo de selección con una tendencia a aumentar la

proporción de casos positivos y la frecuencia de enfermedades asociadas. Otro sesgo probable es que los familiares estén más dispuestos a realizarse estudios si cuenta con un familiar con alguna enfermedad grave como linfoma/leucemia o PET.

Queda demostrada la necesidad de mejorar las políticas de salud pública respecto al diagnóstico en el Perú, principalmente en aquellos familiares de pacientes positivos, así como el acceso equitativo a pruebas confirmatorias para dichos familiares. Se debe estudiar a los familiares de primera línea de aquellos pacientes que tengan HTLV-1 en el Perú. Se sugiere realizar estudios prospectivos de seguimientos a grupos familiares portadoras de HTLV y complementar con estudios genéticos para la determinación de la vía de transmisión.

VI. CONCLUSIONES

El presente estudio encontró a 1 255 casos índice con 3 431 familiares, y una prevalencia de HTLV-1 en familiares estudiados de 36,43% con un IC al 95% de 34,67 - 38,23% lo que detecta la presencia de transmisión intrafamiliar en la cohorte. La prevalencia de HTLV-1 en madres de pacientes positivos fue de 63,30%, en padres de 52,33%, en hijos de 22,84%, en hermanos de 32,65% y en las parejas de 57,19%.

El elevado número de familiares infectados hallado evidencia que es necesario estudiar a los familiares directos de los casos positivos para un descarte oportuno de HTLV-1 y el desarrollo de medidas de prevención.

Es necesario un protocolo nacional de tamizaje y prevención para HTLV-1 en Perú subvencionado por el estado que garantice el acceso a pruebas confirmatorias para los familiares de los casos positivos. Es esencial visibilizar el HTLV-1 como un problema de salud pública que afecta tanto a individuos como a familias, lo cual es crucial para desarrollar políticas de prevención y manejo de la infección.

Se recomienda realizar estudios adicionales para identificar factores de riesgo específicos asociados con la transmisión intrafamiliar de HTLV-1.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel F. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(6):485–96.
2. Legrand N, McGregor S, Bull R, Bajis S, Valencia BM, Ronnachit A, Einsiedel L, Gessain A, Kaldor J, Martinello M. Clinical and Public Health Implications of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2022 Apr 20;35(2):e0007821. doi: 10.1128/cmr.00078-21. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35195446
3. Yonemoto N, Suzuki S, Sekizawa A, Hoshi S, Sagara Y, Itabashi K. Implementation of nationwide screening of pregnant women for HTLV-1 infection in Japan: Analysis of a repeated cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2020;20(1).
4. Quispe NC, Feria EB, Santos-Fortuna Ede L, Caterino-de-Araujo A. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009;51(1):25-9.
5. Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis.* 2003;7(2):132-7. doi: 10.1016/s1201-9712(03)90009-9. PMID: 12839715.
6. Juscamaita P Z, Torrealva C M, Cairampoma M R, Gotuzzo H E. Seroprevalencia del virus linfotrofo T humano tipo 1 (HTLV-1) en

- gestantes y Grupos de Elevada Prevalencia Para Enfermedades de Transmisión sexual de Ayacucho, Perú. *Rev. Peru. Exp.* 2004,21(4):269-72
7. Zurita S, Campos P, Gotuzzo E, Indacochea S, Costa C, Sanchez J, et al. Prevalence of human retroviral infection in Quillabamba and Cuzco, Peru: A new endemic area for human T cell lymphotropic virus type 1. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;56(5):561–5. doi:10.4269/ajtmh.1997.56.561
 8. Garrido P, Anicama R, Gotuzzo E, Chauca G, Watts D. HTLV-1 en Población de Alto Riesgo sexual de Pisco, Ica, Perú. *Rev. Med. Hered.* 1997;8(3):104-7
 9. Trujillo L, Muñoz D, Gotuzzo E, Yi A, Watts D. Sexual practices and prevalence of HIV, HTLV-I/II, and *Treponema pallidum* among clandestine female sex workers in Lima, Peru. *Sex Transm Dis.* 1999;26(2):115–8.
 10. Muñoz D, Trujillo L, Gotuzzo E, Nizama M, Watts D. Prácticas Sexuales de Riesgo y seroprevalencia de infección por VIH-1. HTLV-1, sífilis y hepatitis B en varones drogadictos no endovenosos de Lima. *Rev Med Hered.* 1997;8(3):92-103
 11. Percher F, Jeannin P, Martin-Latil S, Gessain A, Afonso P, Vidy-Roche A, Ceccaldi PE. Mother-to-child transmission of HTLV-1 epidemiological aspects, mechanisms and determinants of mother-to-child transmission. *Viruses.* 2016;8(2):40. doi:10.3390/v8020040
 12. Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, Van Dooren S, et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or

- strongyloidiasis. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2007;22(4):223–30. doi:10.1590/s1020-49892007000900001
13. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Human T-Cell Leukemia Viruses (HTLV-1, HTLV-2). En: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9na ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
14. Bandeira LM, Uehara SN, Puga MA, Rezende GR, Vicente AC, Domingos JA, V do Lago B, Niel C, Motta-Castro AR. HTLV-1 intrafamilial transmission among Japanese immigrants in Brazil. *J Med Virol*. 2018;90(2):351–7. doi:10.1002/jmv.24938.
15. Oliveira-Filho AB, Frade PC, Fonseca RR, Sawada L, Martins LC, Machado LF, Vallinoto AC, Ishak R, Rodrigues JA, Fischer B, Kupek E. Spread of human T-lymphotropic virus 1 and 2 among relatives of people who use illicit drugs in Northern Brazil. *Front Microbiol* . 2022;13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.889948>
16. Frutos MC, Gastaldello R, Balangero M, Remondegui C, Blanco S, Otsuki K, et al. Silent dissemination of HTLV-1 in an endemic area of Argentina. epidemiological and molecular evidence of intrafamilial transmission. *PLOS ONE*. 2017;12(4).
17. Cartier L, Vergara C, Ramírez E, Casivar T, Vásquez A. Seroprevalence of HTLV-I in relatives of patients with spastic paraparesis (HAM/TSP and PEP). *Rev Med Chil*. 1995;123(1):7-11.
18. Liu HF, Vandamme AM, Kazadi K, Carton H, Desmyter J, Goubau P. Familial transmission and minimal sequence variability of human T-

- lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Zaire. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994;10(9):1135–42.
19. Alvarez C, Gotuzzo E, Vandamme A-M, Verdonck K. Family aggregation of human T-lymphotropic virus 1-associated diseases: A systematic review. *Front Microbiol* [Internet]. 2016;7:1674. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.01674>
 20. Montano S, Zunt J, Rodriguez L, Quispe I, Rodriguez C, Altamirano J, et al. Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection and Early Neurologic Development: A Pilot Study of 48 Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39(1):1079–82.
 21. Gotuzzo H E, Verdonck B K, González L E, Cabada S M. Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1): Una infección endémica en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2004;21(4):253-60
 22. Verdonck K, González E, Maldonado F, Agapito D, Van Dooren S, Vandamme A-M, Silva-Santisteban A, Vanham G, Clark D, Gotuzzo E. Comparison of three ELISAs for the routine diagnosis of human T-lymphotropic virus infection in a high-prevalence setting in Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg* . 2009;103(4):420–2.
 23. Tasayco-Magallanes E, Miranda-Ulloa E, Romero-Ruiz S, Cárdenas-Bustamante F, Briceño-Espinoza R, Yana-Calatayud. Evaluación de dos marcas comerciales de pruebas de ELISA para el diagnóstico de HTLV-1 Frente A Muestras Peruanas. *Rev. chil. De infectol*. 2020;37(6):780–783. doi:10.4067/s0716-10182020000600780.

24. Gotuzzo E, Gonzáles El, Verdonck K, Mayer E, Ita F, Clark D. Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales. *Acta médica peruana*. 2010;27(3):196–203.
25. StataCorp. “Obtaining Robust Variance Estimates.” *Stata 18 Base Reference Manual*, por StataCorp, College Station, Texas, Stata Press, 2023, pp. 46–52, www.stata.com/manuals/u20.pdf#u20.22Obtainingrobustvarianceestimates. Revisado el 21 de junio del 2024.
26. Nunes da Silva A, Araújo THA, Boa-Sorte N, Farias G, Galvão-Barroso AK, de Carvalho A, Vicente AC, Galvão-Castro B, Rios Grassi MF. Epidemiological and molecular evidence of intrafamilial transmission through sexual and vertical routes in Bahia, the state with the highest prevalence of HTLV-1 in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Sep 28;17(9):e0011005. doi: 10.1371/journal.pntd.0011005
27. Lu SC, Kao CL, Chin LT, Chen JW, Yang CM, Chang AC, Chen BH. Intrafamilial transmission and risk assessment of HTLV-I among blood donors in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2001 Mar;17(3):126-32.
28. Furtado KC, da Costa CA, Ferreira Lde S, Almeida Dde S, Linhares Ada C, Ishak R, Vallinoto AC, de Lemos JA, Martins LC, Ishikawa EA, de Sousa RC, de Sousa MS. Familial transmission of human T-cell lymphotropic virus: silent dissemination of an emerging but neglected infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Jun 13;7(6):e2272. doi: 10.1371/journal.pntd.0002272.

29. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA; Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV. Vírus-T linfotrópico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivos: disseminação silenciosa [Human T-cell lymphotropic virus in family members of seropositive blood donors: silent dissemination]. *Rev Panam Salud Publica*. 2004 Dec;16(6):387-94. Portuguese. doi: 10.1590/s1020-49892004001200004.
30. Bandeira LM, Puga MAM, Weis-Torres SMS, Rezende GR, Domingos JA, Tanaka TSO, Cesar GA, Nukui Y, Vicente ACP, Casseb J, Yamashiro J, Segurado AC, Saito MO, Pinho JRR, Cunha RV, Okumoto O, Uehara SNO, Motta-Castro ARC. Human T-cell leukemia virus type 1 infection among Japanese immigrants and their descendants living in Southeast Brazil: A call for preventive and control responses. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Feb 5;15(2):e0009066. doi: 10.1371/journal.pntd.0009066.
31. Houinato D, Verdier M, Preux PM, Josse R, Letenneur L, Ayed Z, Avodé G, Massit B, Boutros-Toni F, Denis F, Zohoun T, Salamon R, Dumas M. Intrafamilial clustering and 4-year follow-up of asymptomatic human T-cell leukaemia virus type I (HTLV-I) infection in Benin (West Africa). *Int J Epidemiol*. 1998 Feb;27(1):146-52. doi: 10.1093/ije/27.1.146.
32. Ferreira L, Guimarães G, Ribeiro MA, Lobato M. High Ratio of Human T Cell Lymphotropic Virus Transmission and Prevalence of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Associated Diseases in Brazilian Family Groups Followed up by the GIPH Cohort. *AIDS research and human retroviruses*. 2024 Feb 29.

33. Ramos-Rincón JM, Ortiz-Martínez S, Vásquez-Chasnamote ME, de-Miguel-Balsa E, Gamboa-Paredes ON, Talledo-Albujar MJ, López-Campana G, Celis-Salinas JC, Prieto-Pérez L, Górgolas-Hernández M, Casapía-Morales M. Screening for Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV) in Pregnant Women in the Peruvian Amazon and Systematic Review with Meta-Analysis of HTLV Infection in Peru. *Pathogens*. 2021 Feb 25;10(3):260. doi: 10.3390/pathogens10030260.
34. Gotuzzo E, Sánchez J, Escamilla J, Carrillo C, Phillips IA, Moreyra L, Stamm W, Ashley R, Roggen EL, Kreiss J, et al. Human T cell lymphotropic virus type I infection among female sex workers in Peru. *Journal of Infectious Diseases*. 1994 Apr;169(4):754-9. doi: 10.1093/infdis/169.4.754. PMID: 8133088.
35. Zunt JR, Dezzutti CS, Montano SM, Thomas KK, Alarcón JO, Quijano E, Courtois BN, Sánchez JL, Campos P, Gotuzzo E, Guenther PC, Lal RB, Holmes KK. Cervical shedding of human T cell lymphotropic virus type I is associated with cervicitis. *J Infect Dis*. 2002 Dec 1;186(11):1669-72. doi: 10.1086/345364. Epub 2002 Nov 6. PMID: 12447745; PMCID: PMC2675941.
36. Garcia J y Jimenez G. "Estudio comparativo sobre la seroprevalencia de HTLV-1 en una población de adultos en regimen privado de libertad y una población urbano marginal de Lima" [Tesis Doctoral]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.
37. Paiva AM, Assone T, Haziot MEJ, Smid J, Fonseca LAM, Luiz ODC, de Oliveira ACP, Casseb J. Risk factors associated with HTLV-1 vertical

- transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci Rep*. 2018 May 17;8(1):7742. doi: 10.1038/s41598-018-25939-y.
38. Ji H, Chang L, Yan Y, Sun H, Liu Y, Wang L. Genetic typing and intrafamilial transmission of human T-lymphotropic virus type 1 in non-endemic areas of China. *Front Microbiol*. 2023 Oct 18;14:1288990. doi: 10.3389/fmicb.2023.1288990.
39. Martel M, Gotuzzo E. HTLV-1 is also a sexually transmitted infection. *Frontiers in Public Health*. 2022 Mar 31;10. doi:10.3389/fpubh.2022.840295
40. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, Khabbaz RF, Janssen RS. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)*. 1990;3(11):1096-101.
41. Tan BJ, Sugata K, Reda O, Matsuo M, Uchiyama K, Miyazato P, Hahaut V, Yamagishi M, Uchimarui K, Suzuki Y, Ueno T, Suzushima H, Katsuya H, Tokunaga M, Uchiyama Y, Nakamura H, Sueoka E, Utsunomiya A, Ono M, Satou Y. HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma. *J Clin Invest*. 2021 Dec 15;131(24):e150472. doi: 10.1172/JCI150472.
42. Satake M, Yamada Y, Atogami S, Yamaguchi K. The incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type 1 carriers in Japan. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun;56(6):1806-12. doi: 10.3109/10428194.2014.964700.

43. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS One*. 2014 May 6;9(5):e86144. doi: 10.1371/journal.pone.0086144. Erratum in: *PLoS One*. 2016 Mar 30;11(3):e0152954. doi: 10.1371/journal.pone.0152954.
44. Alvarez C, Verdonck K, Tipismana M, Gotuzzo E. A Peruvian family with a high burden of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *BMJ Case Rep*. 2015 Sep 21;2015:bcr2015209619. doi: 10.1136/bcr-2015-209619. PMID: 26392440; PMCID: PMC4577712.
45. Nomura K, Utsunomiya A, Furushou H, Tara M, Hazeki M, Tokunaga M, Uozumi K, Hanada S, Yashiki S, Tajima K, Sonoda S. 'A family predisposition to adult T-cell leukemia'. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2006 46(2), pp. 67–71. doi:10.3960/jslrt.46.67.

VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Características demográficas de casos índices y familiares

	Familiares N=3.431 (%)	Casos índices N=1.255 (%)	Total N=4.686 (%)
Sexo			
Masculino	1.281 (37,34%)	453 (36,10%)	1.734 (37,00%)
Femenino	2.150 (62,66%)	802 (63,90%)	2.952 (63,00%)
	36,972	44,936	39,106
Edad	(18,653)*	(16,653)*	(18,477)*
Etnia			
Mestiza	1.911 (55,70%)	609 (48,53%)	2.520 (53,78%)
Nat. de Sierra	1.005 (29,29%)	465 (37,05%)	1.470 (31,37%)
Nat. de Selva	77 (2,24%)	37 (2,95%)	114 (2,43%)
Blanca	35 (1,02%)	14 (1,12%)	49 (1,05%)
Negra	17 (0,50%)	7 (0,56%)	24 (0,51%)
Oriental	5 (0,15%)	2 (0,16%)	7 (0,15%)
NE	381 (11,10%)	121 (9,64%)	502 (10,71%)
Año de ingreso			
1997-2001	369 (10,75%)	178 (14,18%)	547 (11,67%)
2003-2006	891 (25,97%)	300 (23,90%)	1.191 (25,42%)
2007-2011	1.031 (30,05%)	360 (28,69%)	1.391 (29,68%)
2012-2016	834 (24,31%)	298 (23,75%)	1.132 (24,16%)
2017-2022	306 (8,92%)	119 (9,48%)	425 (9,07%)
Motivo			
Enfermedad asociada a HTLV-1	21 (0,61%)	672 (53,55%)	693 (14,79%)
Donante	13 (0,38%)	283 (22,55%)	296 (6,32%)
Familiar	3.390 (98,81%)	125 (9,96%)	3.515 (75,01%)
Otras enfermedades	5 (0,15%)	142 (11,31%)	147 (3,14%)
Tamizaje	0 (0,00%)	4 (0,32%)	4 (0,09%)
No especifica	2 (0,06%)	29 (2,31%)	31 (0,66%)
Vivió en la selva			
No	2.772 (80,79%)	915 (72,91%)	3.687 (78,68%)
Sí	630 (18,36%)	330 (26,29%)	960 (20,49%)

NE	29 (0,85%)	10 (0,80%)	39 (0,83%)
Vivió en la sierra			
No	1.946 (56,72%)	596 (47,49%)	2.542 (54,25%)
Sí	1.453 (42,35%)	649 (51,71%)	2.102 (44,86%)
NE	32 (0,93%)	10 (0,80%)	42 (0,90%)
Transfusiones			
No	3.087 (89,97%)	1.016 (80,96%)	4.103 (87,56%)
Sí	308 (8,98%)	221 (17,61%)	529 (11,29%)
NE	36 (1,05%)	18 (1,43%)	54 (1,15%)
Uso de inyectables			
No	2.832 (82,54%)	928 (73,94%)	3.760 (80,24%)
Sí	545 (15,88%)	305 (24,30%)	850 (18,14%)
NE	54 (1,57%)	22 (1,75%)	76 (1,62%)

* Media (desviación estándar)

Tabla 2. Prevalencia de enfermedades asociadas a HTLV-1 en casos índices y familiares positivos

	Casos índices	Familiares	Total
	N=1.255 (%)	1 250	N=2.505 (%)
PET/MAH	489 (38,96%)	87 (6,96%)	576 (22,99%)
LLCTA	140 (11,16%)	32 (2,56%)	172 (6,87%)
DI	89 (7,09%)	35 (2,80%)	124 (4,95%)
Uveítis	41 (3,27%)	12 (0,96%)	53 (2,12%)
Sarna costrosa	30 (2,39%)	11 (0,88%)	41 (1,64%)
Hiperinfección Strongyloides	11 (0,88%)	0 (0,00%)	11 (0,44%)
Sd. de Sjörgen	17 (1,35%)	9 (0,72%)	26 (1,04%)
Tiroiditis	5 (0,40%)	5 (0,40%)	10 (0,40%)

Figura 1. Número de casos índices según departamento de nacimiento

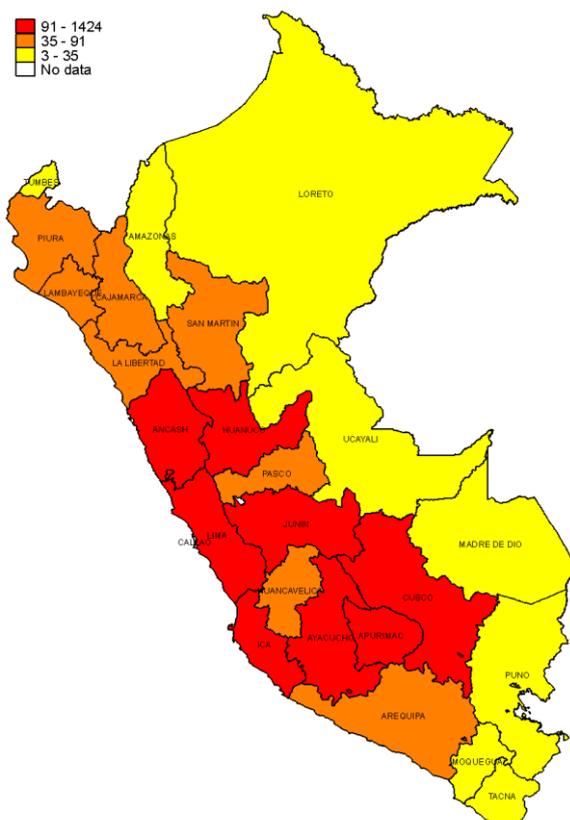


Tabla 3. Características de los familiares estudiados según estatus de HTLV

	Positivo N=1 250	Negativo N=2 181	Total N=3 431	Valores de p
Sexo				
Masculino	461 (36,88%)	820 (37,60%)	1 281 (37,34%)	0,676**
Femenino	789 (63,12%)	1 361 (62,40%)	2 150 (62,66%)	
Edad	40 475 (19,103)*	34 965 (18,092)*	36 972 (18,653)*	<0,001***

*Media (desviación estándar) **Test de Pearson ***Regresión

Tabla 4. Prevalencia de acuerdo con el parentesco con el caso índice.

	HTLV-1		
	Positivo	Negativo	Total
Madre	207 (63,30%)	120 (36,70%)	327
Padre	45 (52,33%)	41 (47,67%)	86
Pareja	354 (57,19%)	265 (42,81%)	619
Hijos	301 (22,84%)	1 017 (77,16%)	1 318

Hermanos	222 (32,65%)	458 (67,35%)	680
Abuelos	7 (43,75%)	9 (56,25%)	16
Nietos	12 (21,05%)	45 (78,95%)	57
Tíos	17 (38,64%)	27 (61,36%)	44
Sobrinos	21 (21,88%)	75 (78,12%)	96
Primos	2 (20,00%)	8 (80,00%)	10
Parejas de hijos	16 (39,02%)	25 (60,98%)	41
Familiares de pareja	36 (33,64%)	71 (66,36%)	107
Otros	10 (33,33%)	20 (66,67%)	30
Total	1 250 (36,43%)	2 181 (63,57%)	3 431

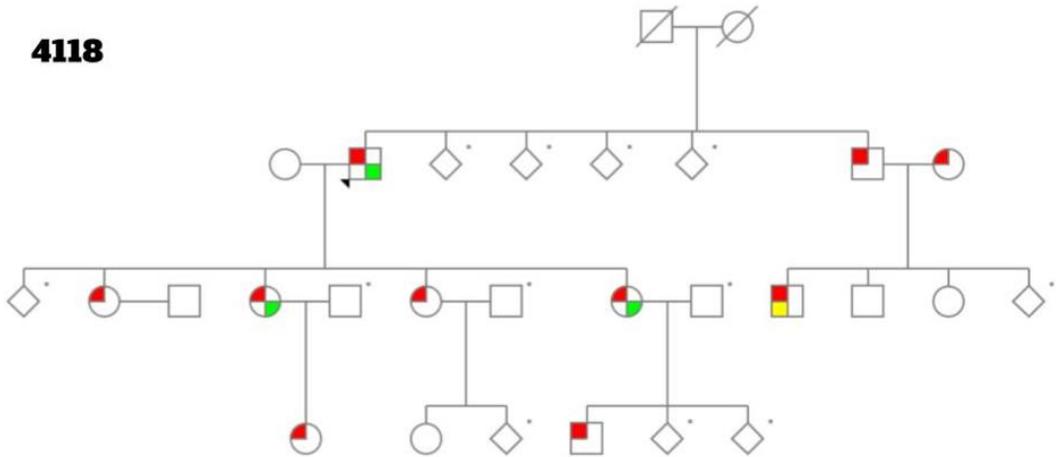
Tabla 5. Probables vías de transmisión

	Casos índices N=1.255 (%)	Familiares N=1.250 (%)	Total N=2.505 (%)
Sexual	31 (2,47%)	93 (7,44%)	124 (4,95%)
Vertical	303 (24,14%)	604 (48,32%)	907 (36,21%)
Sanguínea	69 (5,50%)	27 (2,16%)	96 (3,83%)
Indeterminada	852 (67,89%)	526 (42,08%)	1.378 (55,01%)

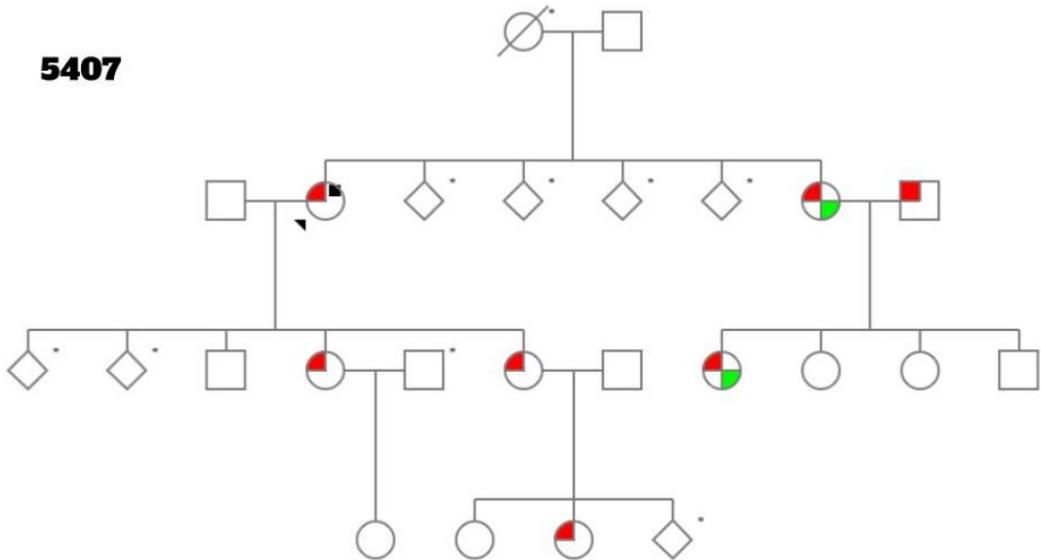
Figura 3. Familiogramas de con 3 a más generaciones con casos positivos y transmisión sexual y vertical



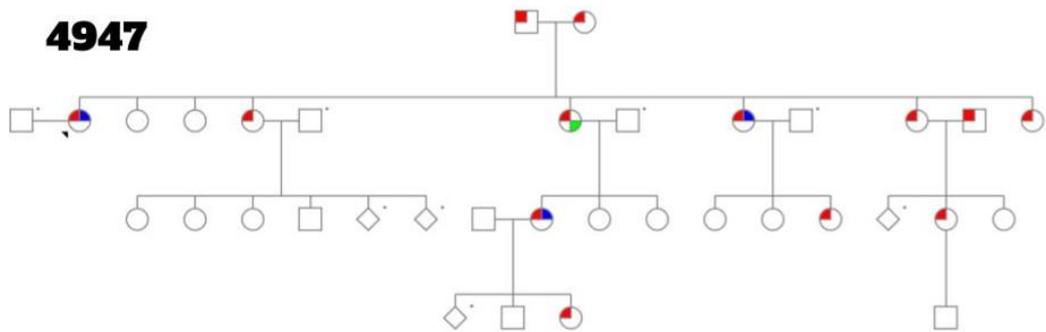
4118



5407

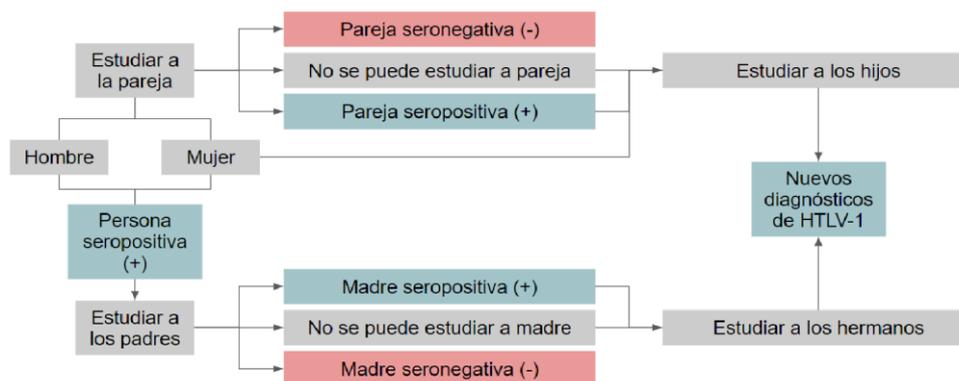


4947



IX. ANEXOS

Anexo 1. Flujograma para el diagnóstico de HTLV de los familiares de un caso índice en el IMTAvH



Anexo 2. Variables

Variable	Tipo	Valores	Definición
Variable dependiente			
HTLV-1	Cualitativa politómica nominal	Caso positivo	Caso que cuenta con una prueba de PCR cuantitativa o cualitativa positiva, una prueba de Western Blot positiva, o una prueba LIA positiva; independientemente del resultado del ELISA Aquel caso que cuenta con dos pruebas ELISA reactivas de distintos métodos, una prueba ELISA reactiva en un paciente con clínica de infección por HTLV-1 (PET, DI, dermatitis infectiva, estrongiloidiasis, linfoma/leucemia), o una prueba ELISA reactiva e historia familiar de un familiar

directo con HTLV-1 confirmado.

Caso negativo Se define como casi negativo a aquel que cuenta con prueba ELISA no reactiva, o con PCR o WB negativo

Caso no definido Pacientes que cuenten con un solo ELISA positivo, con un ELISA positivo y otro negativo, con un ELISA indeterminado (zona gris), o con WB indeterminado

Variables independientes			
Parentesco	Cualitativa politémica nominal	Pareja Madre Padre Hijo/a Hermano/a Otro	Relación de la persona estudiada con el caso índice.
Edad	Cuantitativa continua		Edad al momento a la primera visita
Sexo	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino	
Año de ingreso	Cuantitativa continua		Año en el que paciente acude por primera vez al instituto
Lugar de nacimiento	Cualitativa politémica nominal		Lugar donde se registra que nació el paciente pudiendo ser cualquiera de los 24 departamentos del Perú o el extranjero
Motivo	Cualitativa politémica nominal	Enfermedad asociada a HTLV-1	PET/MAH, linfoma/leucemia, SC, DI, hiperinfección por Strongyloides, uveitis o tiroiditis

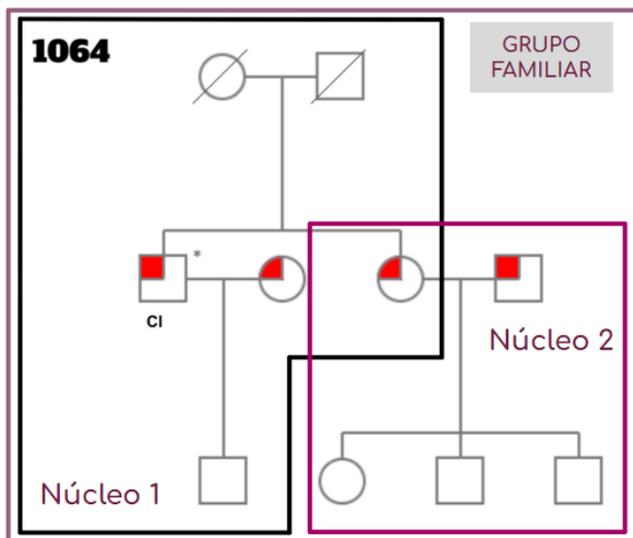
		Donante	Paciente asintomático al que se le realizó un descarte como parte del protocolo detamizaje para donación
		Familiar	Familiar directo de algún paciente positivo para HTLV-1
		Otras enfermedades	Otras enfermedades no asociadas a HTLV-1
		Tamizaje	Parte de un tamizaje rutinario como, por ejemplo, en gestantes
		No especifica	No se detalla en la historia el motivo por el cual se realizó la prueba
Etnia	Cualitativa politómica nominal	Mestizo Blanco Nativo de la Sierra Nativo de la Selva Oriental Negra Otra	Etnia con la cual se identifica el paciente mediante autoreporte
Enfermedades asociadas a HTLV-1	Cualitativa a dicotómica	PET/MAH Linfoma/leucemia	Diagnóstico de PET/MAH de acuerdo a la evaluación de un neurólogo o, en su defecto, consignado en algún documento médico legal como hoja de referencia, certificado de discapacidad o similares Diagnóstico de linfoma/leucemia consignado como diagnóstico por un médico con evidencia de seguimiento oncológico o, en su defecto, la presencia de una biopsia con diagnóstico de linfoma/leucemia

Hiperinfección por Strongyloides	Diagnóstico de hiperinfección de acuerdo a la evaluación de un médico o, en su defecto, con la evidencia laboratorial de alta carga parasitaria en heces, endoscopía
Dermatitis infectiva	Diagnóstico de hiperinfección de acuerdo a la evaluación de un médico o, en su defecto, evidenciado en una biopsia de piel
Sarna costrosa	Diagnóstico de hiperinfección de acuerdo a la evaluación de un médico o, en su defecto, evidenciado en una biopsia de piel
Uveitis	Diagnóstico de uveitis de acuerdo a la evaluación de un ofatalmólogo o, en su defecto, consignado en algún documento médico legal como hoja de referencia o similares
Tiroiditis	Diagnóstico de tiroiditis de acuerdo a la evaluación de un médico corroborado por laboratorios
Sd. de Sjörge	Diagnóstico de síndrome de Sjörge de acuerdo a la evaluación de un oftalmólogo o, en su defecto, consignado en algún documento médico legal como hoja de referencia o similares

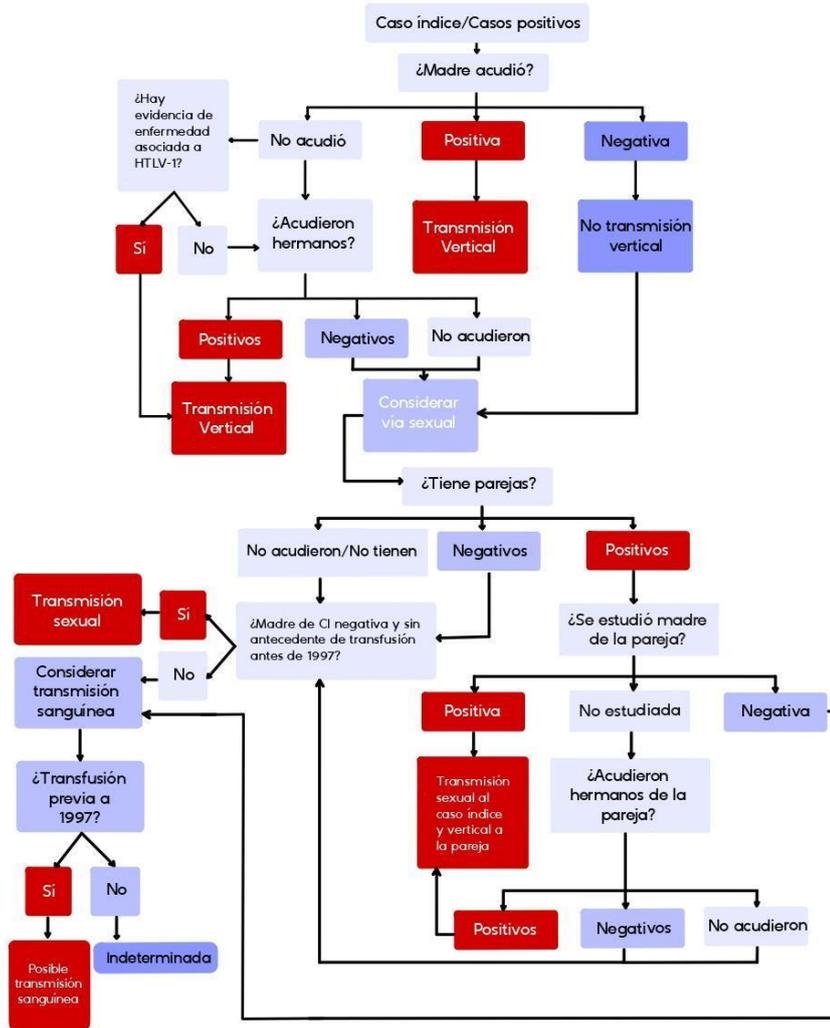
Sierra	Cualitativa dicotómica	Si	No	Si el paciente ha vivido 3 meses o más en la sierra peruana
Selva	Cualitativa dicotómica	Si	No	Si el paciente ha vivido 3 meses o más en la selva peruana

Inyectables	Cualitativa dicotómica	Si	No	Uso de inyectables por tiempo prolongado por más de 2 semanas previo al diagnóstico
Transfusiones	Cualitativa dicotómica	Si	No	Transfusiones sanguíneas o de derivados previos al diagnóstico
Año de transfusión	Cuantitativa continua			Año en que se realizó la transfusión

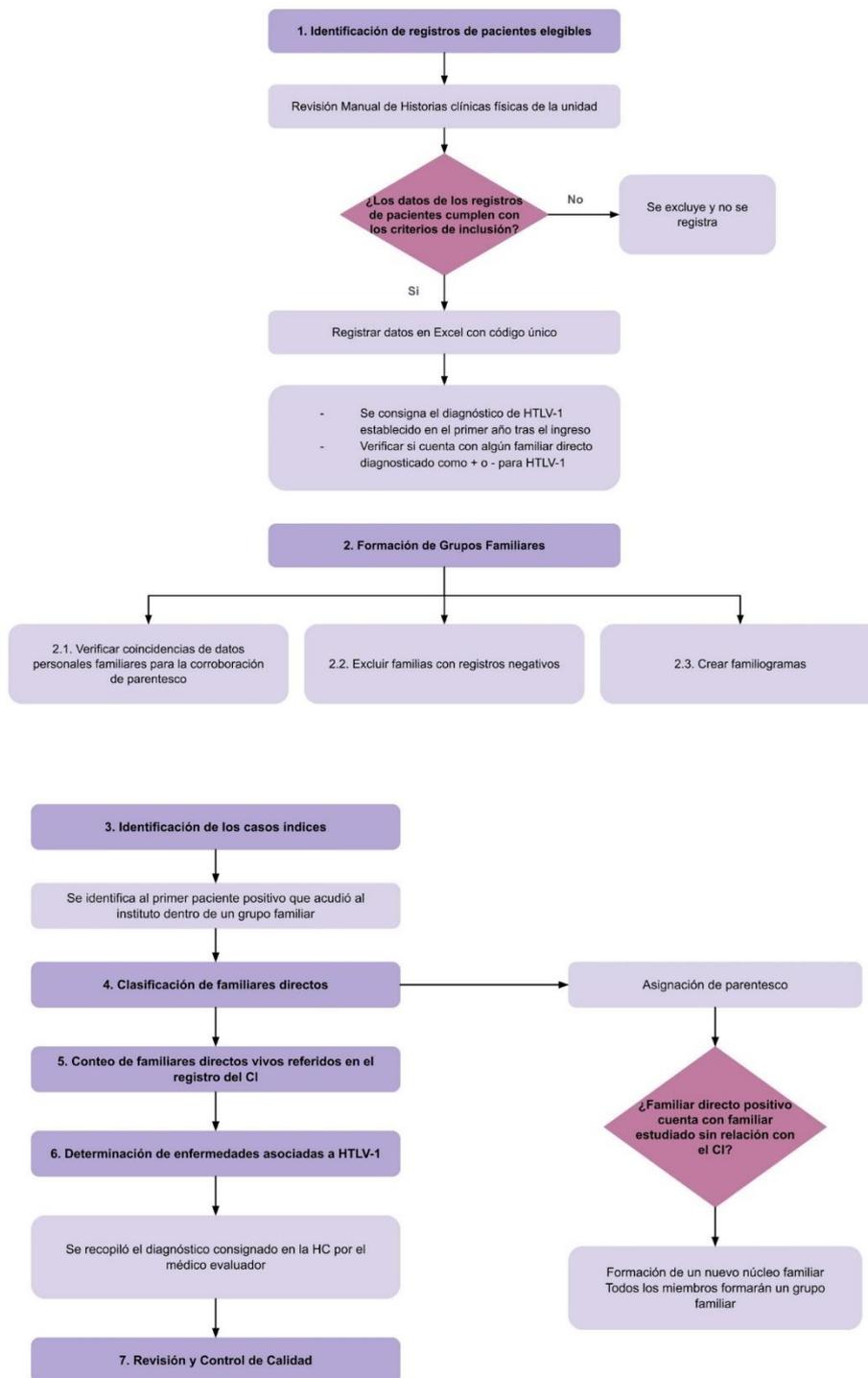
Anexo 3. Esquematización de las definiciones operacionales relacionadas a las familias



Anexo 4. Flujograma de determinación de probable vía de transmisión de los casos positivos



Anexo 5. Flujo de manejo y procesamiento de datos



Anexo 6. Prevalencia y composición familiar de familias con 5 a más familiares estudiados ordenada en orden descendente de acuerdo al porcentaje de familiares estudiados

Familia	Total de familiares		Familiares de estudiados		HTLV positivos		Familia	Total de familiares		Familiares de estudiados		HTLV positivos	
	N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%
4541	14		14	100,00%	6	42,86%	5331	8		3	37,50%	1	33,33%
2753	10		10	100,00%	5	50,00%	5465	8		3	37,50%	2	66,67%
1236	8		8	100,00%	2	25,00%	5598	8		3	37,50%	0	0,00%
4748	8		8	100,00%	4	50,00%	5622	8		3	37,50%	1	33,33%
5504	8		8	100,00%	3	37,50%	5606	22		8	36,36%	3	37,50%
1465	6		6	100,00%	0	0,00%	1059	11		4	36,36%	3	75,00%
4467	6		6	100,00%	4	66,67%	1485	11		4	36,36%	2	50,00%
2258	5		5	100,00%	1	20,00%	1514	11		4	36,36%	1	25,00%
1172	4		4	100,00%	1	25,00%	1682	11		4	36,36%	4	100,00%
1720	4		4	100,00%	3	75,00%	2486	11		4	36,36%	1	25,00%
2993	4		4	100,00%	3	75,00%	3608	11		4	36,36%	2	50,00%
3624	3		3	100,00%	1	33,33%	3752	11		4	36,36%	1	25,00%
4575	3		3	100,00%	1	33,33%	3931	11		4	36,36%	1	25,00%
4649	3		3	100,00%	1	33,33%	4354	11		4	36,36%	0	0,00%
4742	3		3	100,00%	0	0,00%	4616	11		4	36,36%	3	75,00%
4828	3		3	100,00%	0	0,00%	4642	11		4	36,36%	0	0,00%
4932	3		3	100,00%	1	33,33%	1580	14		5	35,71%	2	40,00%
5276	3		3	100,00%	0	0,00%	2149	14		5	35,71%	1	20,00%
1728	2		2	100,00%	1	50,00%	2958	14		5	35,71%	4	80,00%
3569	2		2	100,00%	0	0,00%	4210	14		5	35,71%	3	60,00%
4115	2		2	100,00%	1	50,00%	4528	14		5	35,71%	2	40,00%
4678	2		2	100,00%	0	0,00%	4757	14		5	35,71%	2	40,00%
4851	2		2	100,00%	0	0,00%	5365	14		5	35,71%	3	60,00%
5328	2		2	100,00%	1	50,00%	1381	17		6	35,29%	3	50,00%
4786	12		11	91,67%	3	27,27%	5190	17		6	35,29%	3	50,00%
4027	11		10	90,91%	4	40,00%	5497	17		6	35,29%	4	66,67%
1084	10		9	90,00%	2	22,22%	1267	20		7	35,00%	2	28,57%

5089	10	9	90,00%	1	11,11%	2769	21	7	33,33%	2	28,57%
5217	10	9	90,00%	5	55,56%	2264	15	5	33,33%	1	20,00%
3231	9	8	88,89%	4	50,00%	2533	15	5	33,33%	0	0,00%
4333	9	8	88,89%	4	50,00%	3456	15	5	33,33%	1	20,00%
5080	9	8	88,89%	4	50,00%	4383	15	5	33,33%	2	40,00%
3151	8	7	87,50%	0	0,00%	1507	12	4	33,33%	0	0,00%
1024	7	6	85,71%	3	50,00%	2840	12	4	33,33%	1	25,00%
2508	7	6	85,71%	3	50,00%	2886	12	4	33,33%	1	25,00%
3968	7	6	85,71%	0	0,00%	3115	12	4	33,33%	2	50,00%
1992	12	10	83,33%	3	30,00%	3193	12	4	33,33%	0	0,00%
1123	6	5	83,33%	1	20,00%	3226	12	4	33,33%	1	25,00%
3678	6	5	83,33%	0	0,00%	3292	12	4	33,33%	0	0,00%
3991	6	5	83,33%	1	20,00%	4818	12	4	33,33%	0	0,00%
4892	6	5	83,33%	2	40,00%	5067	12	4	33,33%	2	50,00%
5304	6	5	83,33%	2	40,00%	5148	12	4	33,33%	2	50,00%
1608	11	9	81,82%	3	33,33%	1190	9	3	33,33%	3	100,00%
2591	11	9	81,82%	4	44,44%	1422	9	3	33,33%	2	66,67%
3684	11	9	81,82%	2	22,22%	1586	9	3	33,33%	2	66,67%
2524	10	8	80,00%	1	12,50%	1629	9	3	33,33%	0	0,00%
2378	5	4	80,00%	1	25,00%	1660	9	3	33,33%	0	0,00%
2461	5	4	80,00%	1	25,00%	1923	9	3	33,33%	1	33,33%
3562	5	4	80,00%	2	50,00%	1952	9	3	33,33%	1	33,33%
3603	5	4	80,00%	1	25,00%	2105	9	3	33,33%	1	33,33%
3975	5	4	80,00%	1	25,00%	2383	9	3	33,33%	0	0,00%
4251	5	4	80,00%	3	75,00%	2403	9	3	33,33%	0	0,00%
4924	5	4	80,00%	1	25,00%	2562	9	3	33,33%	1	33,33%
5387	5	4	80,00%	1	25,00%	2605	9	3	33,33%	1	33,33%
1076	9	7	77,78%	4	57,14%	3020	9	3	33,33%	1	33,33%
4181	9	7	77,78%	1	14,29%	3265	9	3	33,33%	1	33,33%

4505	13	10	76,92%	5	50,00%	3423	9	3	33,33%	3	100,00%
4389	16	12	75,00%	2	16,67%	3496	9	3	33,33%	1	33,33%
1007	12	9	75,00%	3	33,33%	3648	9	3	33,33%	1	33,33%
3870	12	9	75,00%	1	11,11%	3915	9	3	33,33%	0	0,00%
4008	12	9	75,00%	3	33,33%	4067	9	3	33,33%	0	0,00%
4481	8	6	75,00%	2	33,33%	4407	9	3	33,33%	2	66,67%
2054	4	3	75,00%	0	0,00%	4978	9	3	33,33%	0	0,00%
3644	4	3	75,00%	0	0,00%	5335	9	3	33,33%	2	66,67%
4044	4	3	75,00%	0	0,00%	1034	6	2	33,33%	2	100,00%
4763	4	3	75,00%	0	0,00%	1109	6	2	33,33%	0	0,00%
5602	4	3	75,00%	1	33,33%	1118	6	2	33,33%	1	50,00%
5684	11	8	72,73%	1	12,50%	1167	6	2	33,33%	0	0,00%
4947	36	26	72,22%	12	46,15%	1307	6	2	33,33%	1	50,00%
4299	21	15	71,43%	5	33,33%	1334	6	2	33,33%	0	0,00%
2003	7	5	71,43%	3	60,00%	1346	6	2	33,33%	1	50,00%
3028	7	5	71,43%	1	20,00%	1493	6	2	33,33%	0	0,00%
3109	7	5	71,43%	3	60,00%	2048	6	2	33,33%	1	50,00%
3284	7	5	71,43%	3	60,00%	2051	6	2	33,33%	1	50,00%
4055	7	5	71,43%	3	60,00%	2158	6	2	33,33%	1	50,00%
4991	7	5	71,43%	1	20,00%	2252	6	2	33,33%	2	100,00%
3772	10	7	70,00%	1	14,29%	2857	6	2	33,33%	2	100,00%
4283	10	7	70,00%	1	14,29%	2964	6	2	33,33%	1	50,00%
4447	13	9	69,23%	8	88,89%	2982	6	2	33,33%	1	50,00%
4145	16	11	68,75%	4	36,36%	3050	6	2	33,33%	1	50,00%
5153	16	11	68,75%	6	54,55%	3084	6	2	33,33%	0	0,00%
5375	16	11	68,75%	3	27,27%	3355	6	2	33,33%	0	0,00%
4663	15	10	66,67%	5	50,00%	3365	6	2	33,33%	2	100,00%
5263	15	10	66,67%	5	50,00%	3418	6	2	33,33%	1	50,00%
5339	15	10	66,67%	3	30,00%	3431	6	2	33,33%	1	50,00%

3133	12	8	66,67%	6	75,00%	3723	6	2	33,33%	0	0,00%
5582	12	8	66,67%	0	0,00%	3836	6	2	33,33%	0	0,00%
2498	9	6	66,67%	3	50,00%	3926	6	2	33,33%	2	100,00%
2615	9	6	66,67%	1	16,67%	4100	6	2	33,33%	1	50,00%
5628	9	6	66,67%	2	33,33%	4342	6	2	33,33%	0	0,00%
1002	6	4	66,67%	0	0,00%	4411	6	2	33,33%	1	50,00%
2684	6	4	66,67%	3	75,00%	5577	6	2	33,33%	0	0,00%
3635	6	4	66,67%	0	0,00%	3900	22	7	31,82%	3	42,86%
4328	6	4	66,67%	1	25,00%	1413	16	5	31,25%	0	0,00%
4579	6	4	66,67%	0	0,00%	5422	16	5	31,25%	4	80,00%
4601	6	4	66,67%	0	0,00%	1047	13	4	30,77%	1	25,00%
4883	6	4	66,67%	1	25,00%	1052	13	4	30,77%	1	25,00%
5319	6	4	66,67%	1	25,00%	1177	13	4	30,77%	1	25,00%
5469	6	4	66,67%	4	100,00%	1535	13	4	30,77%	1	25,00%
5479	6	4	66,67%	3	75,00%	3142	13	4	30,77%	0	0,00%
5696	6	4	66,67%	2	50,00%	3572	13	4	30,77%	0	0,00%
1223	3	2	66,67%	1	50,00%	4229	13	4	30,77%	2	50,00%
2124	3	2	66,67%	0	0,00%	4241	13	4	30,77%	1	25,00%
2291	3	2	66,67%	0	0,00%	5428	13	4	30,77%	2	50,00%
2551	3	2	66,67%	1	50,00%	5653	13	4	30,77%	1	25,00%
2766	3	2	66,67%	2	100,00%	2389	20	6	30,00%	4	66,67%
2891	3	2	66,67%	0	0,00%	1135	10	3	30,00%	0	0,00%
3184	3	2	66,67%	2	100,00%	1144	10	3	30,00%	0	0,00%
3310	3	2	66,67%	2	100,00%	1370	10	3	30,00%	2	66,67%
3600	3	2	66,67%	0	0,00%	1388	10	3	30,00%	1	33,33%
4518	3	2	66,67%	2	100,00%	1451	10	3	30,00%	2	66,67%
4566	3	2	66,67%	2	100,00%	1716	10	3	30,00%	1	33,33%
4628	3	2	66,67%	0	0,00%	2207	10	3	30,00%	0	0,00%
4813	3	2	66,67%	0	0,00%	2457	10	3	30,00%	3	100,00%

4929	3	2	66,67%	0	0,00%	2666	10	3	30,00%	0	0,00%
5122	3	2	66,67%	0	0,00%	2676	10	3	30,00%	1	33,33%
5494	3	2	66,67%	1	50,00%	2833	10	3	30,00%	3	100,00%
5619	3	2	66,67%	1	50,00%	2952	10	3	30,00%	0	0,00%
3704	17	11	64,71%	2	18,18%	3043	10	3	30,00%	1	33,33%
2226	11	7	63,64%	0	0,00%	4345	10	3	30,00%	1	33,33%
3012	11	7	63,64%	3	42,86%	4435	10	3	30,00%	0	0,00%
4908	11	7	63,64%	4	57,14%	5028	10	3	30,00%	3	100,00%
4868	19	12	63,16%	3	25,00%	5241	10	3	30,00%	2	66,67%
3843	27	17	62,96%	7	41,18%	5490	10	3	30,00%	1	33,33%
4712	16	10	62,50%	6	60,00%	5707	10	3	30,00%	0	0,00%
1472	8	5	62,50%	1	20,00%	1254	17	5	29,41%	0	0,00%
2069	8	5	62,50%	3	60,00%	4277	17	5	29,41%	0	0,00%
2140	8	5	62,50%	3	60,00%	1979	14	4	28,57%	1	25,00%
2468	8	5	62,50%	1	20,00%	2181	14	4	28,57%	3	75,00%
4157	8	5	62,50%	1	20,00%	2721	14	4	28,57%	0	0,00%
5350	8	5	62,50%	4	80,00%	4246	14	4	28,57%	1	25,00%
1618	13	8	61,54%	4	50,00%	1203	7	2	28,57%	1	50,00%
1779	13	8	61,54%	3	37,50%	1337	7	2	28,57%	0	0,00%
4359	25	15	60,00%	3	20,00%	1402	7	2	28,57%	0	0,00%
1099	10	6	60,00%	4	66,67%	1641	7	2	28,57%	0	0,00%
2096	10	6	60,00%	2	33,33%	1703	7	2	28,57%	0	0,00%
3782	10	6	60,00%	3	50,00%	1713	7	2	28,57%	1	50,00%
4534	10	6	60,00%	3	50,00%	1814	7	2	28,57%	0	0,00%
4936	10	6	60,00%	0	0,00%	1892	7	2	28,57%	0	0,00%
5103	10	6	60,00%	4	66,67%	1913	7	2	28,57%	1	50,00%
5183	10	6	60,00%	1	16,67%	2058	7	2	28,57%	1	50,00%
5718	10	6	60,00%	5	83,33%	2155	7	2	28,57%	0	0,00%
1289	5	3	60,00%	1	33,33%	2429	7	2	28,57%	1	50,00%

1434	5	3	60,00%	3	100,00%	2505	7	2	28,57%	1	50,00%
1592	5	3	60,00%	0	0,00%	2544	7	2	28,57%	1	50,00%
1828	5	3	60,00%	1	33,33%	2629	7	2	28,57%	1	50,00%
2134	5	3	60,00%	1	33,33%	3000	7	2	28,57%	2	100,00%
2438	5	3	60,00%	0	0,00%	3089	7	2	28,57%	1	50,00%
3936	5	3	60,00%	1	33,33%	3130	7	2	28,57%	0	0,00%
4612	5	3	60,00%	3	100,00%	3333	7	2	28,57%	2	100,00%
4692	5	3	60,00%	3	100,00%	3380	7	2	28,57%	0	0,00%
5594	5	3	60,00%	1	33,33%	3388	7	2	28,57%	0	0,00%
3997	17	10	58,82%	4	40,00%	3410	7	2	28,57%	2	100,00%
5407	24	14	58,33%	6	42,86%	3506	7	2	28,57%	1	50,00%
1405	12	7	58,33%	2	28,57%	3812	7	2	28,57%	2	100,00%
3943	12	7	58,33%	3	42,86%	3884	7	2	28,57%	1	50,00%
4375	12	7	58,33%	0	0,00%	3951	7	2	28,57%	0	0,00%
4859	12	7	58,33%	2	28,57%	4139	7	2	28,57%	1	50,00%
5016	12	7	58,33%	0	0,00%	5003	7	2	28,57%	1	50,00%
5129	12	7	58,33%	6	85,71%	5013	7	2	28,57%	1	50,00%
1741	21	12	57,14%	6	50,00%	5034	7	2	28,57%	0	0,00%
5555	21	12	57,14%	5	41,67%	5297	7	2	28,57%	0	0,00%
1756	14	8	57,14%	2	25,00%	5451	7	2	28,57%	1	50,00%
3695	14	8	57,14%	4	50,00%	5662	7	2	28,57%	2	100,00%
5055	14	8	57,14%	4	50,00%	5729	7	2	28,57%	0	0,00%
1601	7	4	57,14%	1	25,00%	3122	18	5	27,78%	3	60,00%
2445	7	4	57,14%	0	0,00%	5116	18	5	27,78%	2	40,00%
2491	7	4	57,14%	3	75,00%	1285	11	3	27,27%	0	0,00%
2923	7	4	57,14%	2	50,00%	1340	11	3	27,27%	3	100,00%
3718	7	4	57,14%	1	25,00%	1478	11	3	27,27%	0	0,00%
4165	7	4	57,14%	2	50,00%	1765	11	3	27,27%	1	33,33%
4349	7	4	57,14%	1	25,00%	1802	11	3	27,27%	0	0,00%

4521	7	4	57,14%	3	75,00%	1919	11	3	27,27%	0	0,00%
5360	7	4	57,14%	0	0,00%	1984	11	3	27,27%	1	33,33%
5713	7	4	57,14%	4	100,00%	2017	11	3	27,27%	1	33,33%
5040	25	14	56,00%	8	57,14%	2217	11	3	27,27%	1	33,33%
1674	9	5	55,56%	2	40,00%	2609	11	3	27,27%	0	0,00%
2652	9	5	55,56%	2	40,00%	2658	11	3	27,27%	1	33,33%
4898	9	5	55,56%	2	40,00%	2662	11	3	27,27%	2	66,67%
2332	22	12	54,55%	4	33,33%	3465	11	3	27,27%	0	0,00%
2940	11	6	54,55%	1	16,67%	3748	11	3	27,27%	1	33,33%
3908	11	6	54,55%	1	16,67%	4237	11	3	27,27%	1	33,33%
4196	11	6	54,55%	1	16,67%	5112	11	3	27,27%	0	0,00%
4203	11	6	54,55%	0	0,00%	1544	15	4	26,67%	1	25,00%
5433	11	6	54,55%	0	0,00%	2270	15	4	26,67%	1	25,00%
4118	26	14	53,85%	9	64,29%	2424	15	4	26,67%	1	25,00%
4982	15	8	53,33%	5	62,50%	1884	16	4	25,00%	2	50,00%
3165	18	9	50,00%	2	22,22%	3221	16	4	25,00%	1	25,00%
1064	14	7	50,00%	3	42,86%	4418	16	4	25,00%	1	25,00%
1394	14	7	50,00%	2	28,57%	1186	12	3	25,00%	1	33,33%
1212	12	6	50,00%	1	16,67%	1322	12	3	25,00%	2	66,67%
2312	12	6	50,00%	5	83,33%	2244	12	3	25,00%	1	33,33%
2703	12	6	50,00%	4	66,67%	2410	12	3	25,00%	2	66,67%
2061	10	5	50,00%	4	80,00%	2474	12	3	25,00%	0	0,00%
2116	10	5	50,00%	2	40,00%	2558	12	3	25,00%	3	100,00%
2860	10	5	50,00%	0	0,00%	2581	12	3	25,00%	0	0,00%
5392	10	5	50,00%	2	40,00%	2932	12	3	25,00%	1	33,33%
2172	8	4	50,00%	1	25,00%	2969	12	3	25,00%	1	33,33%
2645	8	4	50,00%	0	0,00%	3053	12	3	25,00%	0	0,00%
2710	8	4	50,00%	0	0,00%	3393	12	3	25,00%	0	0,00%
3487	8	4	50,00%	1	25,00%	3757	12	3	25,00%	1	33,33%

4221	8	4	50,00%	1	25,00%	4457	12	3	25,00%	0	0,00%
4318	8	4	50,00%	1	25,00%	4708	12	3	25,00%	1	33,33%
4556	8	4	50,00%	2	50,00%	4974	12	3	25,00%	1	33,33%
5290	8	4	50,00%	2	50,00%	5173	12	3	25,00%	0	0,00%
5444	8	4	50,00%	2	50,00%	5227	12	3	25,00%	0	0,00%
5540	8	4	50,00%	0	0,00%	5454	12	3	25,00%	1	33,33%
1072	6	3	50,00%	2	66,67%	5680	12	3	25,00%	1	33,33%
1158	6	3	50,00%	1	33,33%	1039	8	2	25,00%	1	50,00%
1330	6	3	50,00%	0	0,00%	1106	8	2	25,00%	0	0,00%
1790	6	3	50,00%	2	66,67%	1200	8	2	25,00%	0	0,00%
1937	6	3	50,00%	2	66,67%	1367	8	2	25,00%	1	50,00%
2041	6	3	50,00%	2	66,67%	1598	8	2	25,00%	1	50,00%
2275	6	3	50,00%	0	0,00%	1725	8	2	25,00%	0	0,00%
2733	6	3	50,00%	2	66,67%	1861	8	2	25,00%	0	0,00%
3452	6	3	50,00%	3	100,00%	1895	8	2	25,00%	1	50,00%
3663	6	3	50,00%	1	33,33%	1916	8	2	25,00%	1	50,00%
4176	6	3	50,00%	0	0,00%	1949	8	2	25,00%	0	0,00%
4773	6	3	50,00%	0	0,00%	2077	8	2	25,00%	0	0,00%
4845	6	3	50,00%	0	0,00%	2186	8	2	25,00%	2	100,00%
4918	6	3	50,00%	0	0,00%	2255	8	2	25,00%	1	50,00%
5125	6	3	50,00%	1	33,33%	2352	8	2	25,00%	0	0,00%
5169	6	3	50,00%	0	0,00%	2416	8	2	25,00%	0	0,00%
5213	6	3	50,00%	0	0,00%	2920	8	2	25,00%	1	50,00%
5324	6	3	50,00%	1	33,33%	3096	8	2	25,00%	2	100,00%
5398	6	3	50,00%	3	100,00%	3202	8	2	25,00%	0	0,00%
5513	6	3	50,00%	1	33,33%	3342	8	2	25,00%	1	50,00%
5658	6	3	50,00%	1	33,33%	3375	8	2	25,00%	0	0,00%
1044	4	2	50,00%	1	50,00%	3462	8	2	25,00%	1	50,00%
1096	4	2	50,00%	2	100,00%	3481	8	2	25,00%	2	100,00%

1197	4	2	50,00%	2	100,00%	3484	8	2	25,00%	0	0,00%
1228	4	2	50,00%	0	0,00%	3632	8	2	25,00%	2	100,00%
1319	4	2	50,00%	0	0,00%	3761	8	2	25,00%	0	0,00%
1441	4	2	50,00%	0	0,00%	3818	8	2	25,00%	1	50,00%
1649	4	2	50,00%	1	50,00%	4112	8	2	25,00%	0	0,00%
2319	4	2	50,00%	1	50,00%	4856	8	2	25,00%	1	50,00%
2450	4	2	50,00%	0	0,00%	5474	8	2	25,00%	0	0,00%
3330	4	2	50,00%	1	50,00%	5641	8	2	25,00%	0	0,00%
3555	4	2	50,00%	1	50,00%	5670	8	2	25,00%	1	50,00%
3617	4	2	50,00%	1	50,00%	2804	17	4	23,53%	1	25,00%
3652	4	2	50,00%	2	100,00%	2790	13	3	23,08%	1	33,33%
3673	4	2	50,00%	1	50,00%	2875	13	3	23,08%	3	100,00%
3940	4	2	50,00%	2	100,00%	3275	13	3	23,08%	0	0,00%
3959	4	2	50,00%	1	50,00%	4071	13	3	23,08%	0	0,00%
4024	4	2	50,00%	0	0,00%	4075	13	3	23,08%	0	0,00%
4189	4	2	50,00%	1	50,00%	4083	13	3	23,08%	1	33,33%
4502	4	2	50,00%	2	100,00%	5256	13	3	23,08%	2	66,67%
4699	4	2	50,00%	2	100,00%	2947	18	4	22,22%	0	0,00%
4736	4	2	50,00%	1	50,00%	1376	9	2	22,22%	0	0,00%
4739	4	2	50,00%	0	0,00%	1444	9	2	22,22%	1	50,00%
4805	4	2	50,00%	0	0,00%	1864	9	2	22,22%	2	100,00%
4810	4	2	50,00%	1	50,00%	1967	9	2	22,22%	1	50,00%
4825	4	2	50,00%	0	0,00%	2091	9	2	22,22%	0	0,00%
5521	4	2	50,00%	1	50,00%	2146	9	2	22,22%	0	0,00%
5667	4	2	50,00%	2	100,00%	2363	9	2	22,22%	0	0,00%
5732	4	2	50,00%	0	0,00%	2396	9	2	22,22%	1	50,00%
1561	19	9	47,37%	3	33,33%	2483	9	2	22,22%	0	0,00%
5280	19	9	47,37%	2	22,22%	2911	9	2	22,22%	0	0,00%
3589	17	8	47,06%	1	12,50%	3036	9	2	22,22%	0	0,00%

1771	15	7	46,67%	3	42,86%	3281	9	2	22,22%	0	0,00%
1247	13	6	46,15%	3	50,00%	3362	9	2	22,22%	1	50,00%
2163	13	6	46,15%	4	66,67%	3383	9	2	22,22%	0	0,00%
2973	13	6	46,15%	2	33,33%	3821	9	2	22,22%	0	0,00%
4798	13	6	46,15%	1	16,67%	3956	9	2	22,22%	0	0,00%
5735	13	6	46,15%	3	50,00%	3962	9	2	22,22%	0	0,00%
2279	11	5	45,45%	2	40,00%	4234	9	2	22,22%	0	0,00%
2355	11	5	45,45%	2	40,00%	4430	9	2	22,22%	1	50,00%
4636	11	5	45,45%	2	40,00%	4476	9	2	22,22%	1	50,00%
4835	11	5	45,45%	4	80,00%	1020	14	3	21,43%	1	33,33%
4267	20	9	45,00%	3	33,33%	1112	14	3	21,43%	2	66,67%
4493	18	8	44,44%	2	25,00%	1699	14	3	21,43%	0	0,00%
1231	9	4	44,44%	2	50,00%	1798	14	3	21,43%	2	66,67%
1525	9	4	44,44%	3	75,00%	3338	14	3	21,43%	1	33,33%
1691	9	4	44,44%	1	25,00%	3434	14	3	21,43%	1	33,33%
2373	9	4	44,44%	2	50,00%	3806	14	3	21,43%	0	0,00%
2419	9	4	44,44%	2	50,00%	4096	14	3	21,43%	3	100,00%
2478	9	4	44,44%	1	25,00%	5142	14	3	21,43%	1	33,33%
2574	9	4	44,44%	0	0,00%	4561	19	4	21,05%	3	75,00%
2785	9	4	44,44%	2	50,00%	5458	19	4	21,05%	2	50,00%
3323	9	4	44,44%	1	25,00%	2817	24	5	20,83%	4	80,00%
3350	9	4	44,44%	1	25,00%	1293	15	3	20,00%	1	33,33%
3824	9	4	44,44%	0	0,00%	1521	15	3	20,00%	0	0,00%
4103	9	4	44,44%	1	25,00%	1557	15	3	20,00%	1	33,33%
4323	9	4	44,44%	2	50,00%	1834	15	3	20,00%	1	33,33%
4402	9	4	44,44%	0	0,00%	2715	15	3	20,00%	1	33,33%
5197	9	4	44,44%	1	25,00%	3890	15	3	20,00%	2	66,67%
5535	9	4	44,44%	0	0,00%	4608	15	3	20,00%	1	33,33%
5570	9	4	44,44%	0	0,00%	4943	15	3	20,00%	0	0,00%

5673	9	4	44,44%	3	75,00%	1031	10	2	20,00%	2	100,00%
1846	16	7	43,75%	0	0,00%	1364	10	2	20,00%	0	0,00%
5524	23	10	43,48%	6	60,00%	1490	10	2	20,00%	2	100,00%
2189	21	9	42,86%	3	33,33%	1960	10	2	20,00%	1	50,00%
2028	14	6	42,86%	4	66,67%	2407	10	2	20,00%	1	50,00%
1182	7	3	42,86%	1	33,33%	2870	10	2	20,00%	2	100,00%
1219	7	3	42,86%	2	66,67%	2898	10	2	20,00%	2	100,00%
1281	7	3	42,86%	0	0,00%	3047	10	2	20,00%	1	50,00%
1430	7	3	42,86%	3	100,00%	3242	10	2	20,00%	1	50,00%
1652	7	3	42,86%	2	66,67%	3251	10	2	20,00%	2	100,00%
1794	7	3	42,86%	1	33,33%	3372	10	2	20,00%	0	0,00%
1842	7	3	42,86%	3	100,00%	4226	10	2	20,00%	0	0,00%
2035	7	3	42,86%	2	66,67%	4260	10	2	20,00%	1	50,00%
2211	7	3	42,86%	1	33,33%	4427	10	2	20,00%	0	0,00%
2570	7	3	42,86%	1	33,33%	4441	10	2	20,00%	0	0,00%
2699	7	3	42,86%	1	33,33%	4444	10	2	20,00%	2	100,00%
2749	7	3	42,86%	0	0,00%	4725	10	2	20,00%	1	50,00%
2936	7	3	42,86%	1	33,33%	5010	10	2	20,00%	1	50,00%
3159	7	3	42,86%	1	33,33%	5037	10	2	20,00%	0	0,00%
3401	7	3	42,86%	0	0,00%	5064	10	2	20,00%	1	50,00%
3502	7	3	42,86%	1	33,33%	5312	10	2	20,00%	0	0,00%
3669	7	3	42,86%	2	66,67%	5650	10	2	20,00%	0	0,00%
4108	7	3	42,86%	0	0,00%	2881	21	4	19,05%	3	75,00%
4172	7	3	42,86%	0	0,00%	1838	16	3	18,75%	2	66,67%
4192	7	3	42,86%	2	66,67%	2515	16	3	18,75%	0	0,00%
4463	7	3	42,86%	1	33,33%	2737	16	3	18,75%	1	33,33%
5024	7	3	42,86%	0	0,00%	3215	16	3	18,75%	2	66,67%
5099	7	3	42,86%	1	33,33%	4263	16	3	18,75%	3	100,00%
5165	7	3	42,86%	0	0,00%	4674	16	3	18,75%	1	33,33%

5356	7	3	42,86%	0	0,00%	5371	16	3	18,75%	1	33,33%
5484	7	3	42,86%	1	33,33%	3207	27	5	18,52%	3	60,00%
5615	7	3	42,86%	1	33,33%	1141	11	2	18,18%	1	50,00%
1206	12	5	41,67%	0	0,00%	1148	11	2	18,18%	1	50,00%
2238	12	5	41,67%	0	0,00%	1297	11	2	18,18%	1	50,00%
3057	12	5	41,67%	3	60,00%	1304	11	2	18,18%	1	50,00%
3864	12	5	41,67%	0	0,00%	1438	11	2	18,18%	1	50,00%
5202	12	5	41,67%	1	20,00%	1457	11	2	18,18%	1	50,00%
5635	12	5	41,67%	3	60,00%	1530	11	2	18,18%	0	0,00%
1941	17	7	41,18%	2	28,57%	1571	11	2	18,18%	1	50,00%
1873	15	6	40,00%	0	0,00%	1696	11	2	18,18%	1	50,00%
3582	15	6	40,00%	2	33,33%	1733	11	2	18,18%	1	50,00%
3919	15	6	40,00%	2	33,33%	2021	11	2	18,18%	0	0,00%
1460	10	4	40,00%	1	25,00%	2370	11	2	18,18%	1	50,00%
1708	10	4	40,00%	0	0,00%	2634	11	2	18,18%	0	0,00%
2009	10	4	40,00%	3	75,00%	2847	11	2	18,18%	2	100,00%
2221	10	4	40,00%	1	25,00%	3003	11	2	18,18%	2	100,00%
2519	10	4	40,00%	0	0,00%	3579	11	2	18,18%	0	0,00%
3179	10	4	40,00%	2	50,00%	3613	11	2	18,18%	0	0,00%
3831	10	4	40,00%	0	0,00%	3988	11	2	18,18%	0	0,00%
4091	10	4	40,00%	1	25,00%	4048	11	2	18,18%	0	0,00%
4488	10	4	40,00%	3	75,00%	4142	11	2	18,18%	1	50,00%
1017	5	2	40,00%	1	50,00%	5139	11	2	18,18%	1	50,00%
1162	5	2	40,00%	0	0,00%	5402	11	2	18,18%	0	0,00%
1316	5	2	40,00%	1	50,00%	5591	11	2	18,18%	2	100,00%
1889	5	2	40,00%	0	0,00%	5693	11	2	18,18%	0	0,00%
1970	5	2	40,00%	0	0,00%	2328	17	3	17,65%	0	0,00%
2014	5	2	40,00%	1	50,00%	3092	17	3	17,65%	1	33,33%
2080	5	2	40,00%	0	0,00%	5179	17	3	17,65%	2	66,67%

2691	5	2	40,00%	0	0,00%	1482	12	2	16,67%	1	50,00%
2837	5	2	40,00%	0	0,00%	1646	12	2	16,67%	1	50,00%
3405	5	2	40,00%	2	100,00%	1858	12	2	16,67%	1	50,00%
3443	5	2	40,00%	1	50,00%	1932	12	2	16,67%	0	0,00%
3741	5	2	40,00%	2	100,00%	2296	12	2	16,67%	0	0,00%
3793	5	2	40,00%	1	50,00%	2442	12	2	16,67%	1	50,00%
3861	5	2	40,00%	1	50,00%	2694	12	2	16,67%	0	0,00%
4315	5	2	40,00%	0	0,00%	2850	12	2	16,67%	0	0,00%
4631	5	2	40,00%	1	50,00%	3065	12	2	16,67%	2	100,00%
2987	13	5	38,46%	2	40,00%	3347	12	2	16,67%	0	0,00%
4133	13	5	38,46%	2	40,00%	3413	12	2	16,67%	2	100,00%
4293	13	5	38,46%	2	40,00%	4218	12	2	16,67%	1	50,00%
4569	13	5	38,46%	3	60,00%	4832	12	2	16,67%	0	0,00%
4595	13	5	38,46%	2	40,00%	4997	12	2	16,67%	0	0,00%
4622	13	5	38,46%	2	40,00%	5260	12	2	16,67%	1	50,00%
5235	13	5	38,46%	0	0,00%	1194	13	2	15,38%	1	50,00%
1351	21	8	38,10%	4	50,00%	1260	13	2	15,38%	1	50,00%
5245	21	8	38,10%	2	25,00%	1419	13	2	15,38%	0	0,00%
1151	16	6	37,50%	2	33,33%	2111	13	2	15,38%	1	50,00%
2299	16	6	37,50%	0	0,00%	2730	13	2	15,38%	0	0,00%
4777	16	6	37,50%	2	33,33%	3297	13	2	15,38%	0	0,00%
1808	8	3	37,50%	0	0,00%	3076	21	3	14,29%	1	33,33%
1869	8	3	37,50%	2	66,67%	1500	14	2	14,29%	0	0,00%
1901	8	3	37,50%	2	66,67%	1821	14	2	14,29%	1	50,00%
2248	8	3	37,50%	0	0,00%	3070	14	2	14,29%	1	50,00%
2453	8	3	37,50%	0	0,00%	3073	14	2	14,29%	1	50,00%
3024	8	3	37,50%	1	33,33%	3541	14	2	14,29%	2	100,00%
3427	8	3	37,50%	1	33,33%	3887	14	2	14,29%	0	0,00%
3524	8	3	37,50%	1	33,33%	3965	14	2	14,29%	0	0,00%

3728	8	3	37,50%	0	0,00%	1736	15	2	13,33%	1	50,00%
3736	8	3	37,50%	0	0,00%	2045	15	2	13,33%	1	50,00%
3768	8	3	37,50%	3	100,00%	5208	15	2	13,33%	1	50,00%
4256	8	3	37,50%	2	66,67%	2626	16	2	12,50%	0	0,00%
4681	8	3	37,50%	2	66,67%	3262	16	2	12,50%	0	0,00%
4704	8	3	37,50%	1	33,33%	3438	17	2	11,76%	1	50,00%
4888	8	3	37,50%	1	33,33%	2129	18	2	11,11%	1	50,00%
4904	8	3	37,50%	0	0,00%	2541	18	2	11,11%	0	0,00%
5231	8	3	37,50%	2	66,67%						
