



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**“RELACIÓN ENTRE LAS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
BIOMARCADORES VIROLÓGICOS E
INMUNOLÓGICOS, EN PACIENTES CON
PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL
(TSP) ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR
VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO TIPO
1 (HTLV-1)”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGIA**

JHONNY EDUARDO CALAHORRANO

FLORES

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Dr. Ivan Karlos Best Cuba

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Mg. Leandro Huayanay Falconi

PRESIDENTE

Dr. Johny Cesar Ponce Canchihuaman

VOCAL

Dr. Victor Manuel Neyra Chagua

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A mi esposa la Dra. Lizbeth Diaz por su apoyo constante, entrega infinita a nuestro hogar y lucha diaria durante todo este proceso para que alcance mis sueños y metas.

A mis hijos Matthew y Theo cuyo sacrificio de tener a su padre lejos jamás abandonaron su amor incondicional que ha sido mi pilar en esta lucha diaria.

A mis Padres amados, cuyo amor incondicional y entrega total, así como todo el esfuerzo realizado hicieron que sea el profesional y la persona que hoy en día soy.

A mis hermanos que con su cariño fueron un aliento para seguir siempre adelante.

AGRADECIMIENTOS.

A mi suegra querida Betty Peñafiel y a toda mi familia política que a pesar del distanciamiento obligado de mi parte su apoyo constante en el cuidado de mi familia hizo que pueda realizar este proyecto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	12	AGOSTO	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	CALAHORRANO FLORES JHONNY EDUARDO		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGIA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2023		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOMARCADORES VIROLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS, EN PACIENTES CON PARAPRESIA ESPÁSTICA TROPICAL (TSP) ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO TIPO 1 (HTLV-1)”		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor			
El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	+59392943886		
E-mail	jcpx100pre@hotmail.com		



Firmado electrónicamente por:
**JHONNY EDUARDO
 CALAHORRANO
 FLORES**

Firma del Egresado
 DNI ECA4044713

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCION	1
II.	OBJETIVOS	10
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	10
IV.	DISCUSIÓN	116
V.	CONCLUSIÓN	118
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	1

RESUMEN

La paraparesia espástica tropical (TSP) es un trastorno neurológico crónico que está relacionado con la infección por el virus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1). Se caracteriza por la aparición gradual de debilidad muscular y espasticidad en extremidades inferiores, así como afectación de esfínteres de forma progresiva. La TSP afecta predominantemente a personas de regiones endémicas, procedentes del Caribe, África y Sudamérica. Los biomarcadores, como la neopterina, CXCL10 y quimiocinas inflamatorias, han demostrado ser valiosos para comprender la progresión de la enfermedad y su asociación con la inflamación del sistema nervioso central. Estos biomarcadores también pueden ser importantes para predecir la progresión de la TSP y dirigir las intervenciones terapéuticas.

Objetivo general: Realizar una revisión bibliográfica para establecer las características clínicas y biomarcadores virológicos e inmunológicos de la infección por HTLV1 en pacientes con TSP que nos permita dilucidar la problemática que representa la ausencia de información fiable para la toma de decisiones en cuanto a diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de dicha patología.

Metodología: Procedimiento escalonado consistente en: búsqueda, selección, revisión, interpretación y síntesis de la evidencia científica. Como bases de datos se utilizó: PubMed, Cochrane, Scielo, LILACS, Science Direct, Dialnet y Google Académico bajo los descriptores MeSH y términos clave: Paraparesis, Tropical Spastic, HTLV-1 Infections, Human T-lymphotropic virus 1, Biomarkers. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para determinar la elegibilidad de la bibliografía, lo que llevó al análisis de 19 artículos que cumplían con los criterios de selección.

Conclusiones: Sobre la base de los hallazgos de este estudio, se busca concluir que la investigación científica centrada en los aspectos inmunológicos, clínicos y virológicos del HTLV-1 y el desarrollo de la TSP es de suma importancia, particularmente en los países que carecen de datos sobre esta relación patológica.

PALABRAS CLAVES

Paraparesia Espástica Tropical, Infecciones por HTLV-1, Virus linfotrópico T humano 1, Biomarcadores.

ABSTRACT

Tropical spastic paraparesis (TSP) is a chronic neurological disorder that is related to infection with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). It is characterized by the gradual onset of muscle weakness and spasticity in the lower extremities, as well as progressive sphincter involvement. TSP predominantly affects people from endemic regions, originating from the Caribbean, Africa and South America. Biomarkers, such as neopterin, CXCL10 and inflammatory chemokines, have proven valuable in understanding disease progression and its association with central nervous system inflammation. These biomarkers may also be important in predicting the progression of PSD and directing therapeutic interventions.

Overall objective: To conduct a literature review to establish the clinical characteristics and virological and immunological biomarkers of HTLV1 infection in patients with TSP, in order to elucidate the problem represented by the lack of reliable information for decision making regarding diagnosis, prognosis, treatment, and follow-up of this pathology.

Methodology: Stepwise procedure consisting of: search, selection, review, interpretation and synthesis of scientific evidence. The following databases were used: PubMed, Cochrane, Scielo, LILACS, Science Direct, Dialnet and Google Scholar under the MeSH descriptors and key terms: Paraparesis, Tropical Spastic, HTLV-1 Infections, Human T-lymphotropic virus 1, Biomarkers. Inclusion and exclusion criteria were applied to determine the eligibility of the literature, leading to the analysis of 19 articles that met the selection criteria.

Conclusions: Based on the findings of this study, we seek to conclude that scientific research focused on the immunological, clinical and virological aspects of HTLV-1 and the development of PHT is of utmost importance, particularly in countries lacking data on this pathological relationship.

KEY WORDS

Tropical Spastic Paraparesis, HTLV-1 infections, Human T-lymphotropic virus 1, Biomarkers.

I. INTRODUCCION

La identificación del primer retrovirus humano, conocido como virus linfotrópico T humano (HTLV), tuvo lugar hace más de cuatro décadas en el laboratorio del Dr. Gallo en 1979 (1,2). En la actualidad, existen aproximadamente 5 a 10 millones de personas en todo el mundo infectadas por el HTLV, y el 90% de ellas son portadoras asintomáticas. Sin embargo, es importante señalar que la fiabilidad y claridad de esta información son cuestionables debido a la falta de accesibilidad a pruebas confirmatorias que determinen la prevalencia de esta infección en muchos países y regiones (3).

Se ha identificado que los países de América Latina, así como los de Asia y el Caribe, tienen una alta prevalencia de la infección por el HTLV. Concretamente, se ha descubierto que Brasil, Perú y Colombia son los países más prevalentes de Sudamérica (4). Sin embargo, países como Ecuador, Bolivia, Uruguay y Paraguay carecen de información confiable sobre la epidemiología del HTLV (5,6). Esta información se basa en el informe de 2015 del Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades (3,5).

La paraparesia espástica tropical (TSP), que surge de la infección por HTLV-1, es una afección neurológica persistente que afecta a un subgrupo de personas infectadas por el HTLV-1 (1). Esta enfermedad se caracteriza por una alteración de la función motora y sensorial, en diferentes órganos como vejiga e intestinos con síntomas tales como incontinencia urinaria, urgencia miccional y en el caso de los intestinos, incontinencia fecal, estreñimiento crónico, alteración de la motilidad intestinal; lo cual representa gran cantidad de las características clínicas de la TSP,

que reducen considerablemente la calidad de vida de los pacientes (2). A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología y el tratamiento clínico de la TSP, la ausencia de biomarcadores clínicos y de laboratorio confiables ha dificultado la capacidad de estimar el pronóstico funcional a largo plazo y evaluar la eficacia de los tratamientos (1).

Virología:

El virus linfotrópico T humano, es un miembro del género Deltaretrovirus de la familia Retroviridae, que presenta un rango de tamaño de aproximadamente 80 a 120 nm. HTLV se clasifica en cuatro tipos (tipo 1, 2, 3 y 4), cada uno de los cuales se divide en subtipos. En concreto, hay seis subtipos moleculares del HTLV-1 (a, b, c, d, e y f) y cuatro subtipos del HTLV-2 (a, b, c y d)(3). Sin embargo, el HTLV-3 y el HTLV-4 no se han investigado exhaustivamente y se desconoce su asociación con patologías (2). El presente estudio se centrará en el HTLV-1 y su relación con la TSP. HTLV-1 utiliza el transportador de glucosa de tipo 1 y los receptores celulares de la neuropilina-1, así como los proteoglicanos de heparán sulfato para entrar en las células. A pesar del conocimiento limitado sobre la transmisión de la infección por el HTLV, se entiende que el HTLV-1 afecta principalmente a las células T CD4⁺; CD8⁺ monocitos, células dendríticas, neutrófilos y astrocitos (2).

La virología del HTLV-1 se caracteriza por su capacidad para integrar su genoma de ARN de cadena positiva en el genoma del hospedero, lo que permite una replicación viral persistente y la transmisión vertical y horizontal del virus (2). El ciclo de replicación del HTLV-1 comienza con la unión del virus a receptores específicos en la superficie de las células del hospedero, seguido de la entrada del

ARN viral en la célula y su conversión en ADN mediante la transcriptasa inversa. Luego, el ADN viral se integra en el genoma celular, donde puede permanecer latente o transcribirse y traducirse en proteínas virales completas y el virión(2).

El genoma HTLV-1 codifica proteínas estructurales y reguladoras clave del ciclo de replicación y la patogénesis. La proteína Tax es una proteína transactivadora que estimula la transcripción viral y la proliferación celular, promoviendo la transformación celular y la tumorigénesis. Por otro lado, la proteína HBZ (factor HTLV-1 bZIP) actúa como factor de transcripción que regula la expresión génica viral y celular, promoviendo la persistencia viral y la evasión inmune (2).

El HTLV-1 se replica lenta y silenciosamente en las células infectadas, facilitando su evasión de la respuesta inmune y su persistencia crónica en el hospedero. La infección por HTLV-1 puede permanecer asintomática durante décadas, pero en un subconjunto de individuos infectados puede provocar comorbilidades como la TSP (2).

Vías de transmisión:

Las principales vías de transmisión abarcan la transmisión vertical de madre a hijo y la transmisión a través de la lactancia materna durante un período superior a seis meses. Otras formas de transmisión son la transmisión sexual, las transfusiones de sangre, la donación de órganos y el intercambio de agujas entre personas que consumen drogas (2,4).

La eficacia de la transmisión de madre a hijo se ha aproximado al 20% y se ha descubierto que se correlaciona con factores individuales como la carga proviral del HTLV-1, la concordancia del HLA de clase I entre la madre y el niño y la duración total de la lactancia. En cuanto a las relaciones sexuales, un mayor nivel de exposición y una mayor carga proviral aumentan el riesgo de transmisión del HTLV-1 (4,6).

La transmisión a través de transfusiones de sangre es significativamente eficaz para el virus del HTLV, en particular el tipo 1, con un período serológico de aproximadamente 51 días después de la transfusión, tal como afirmaron Marano G et al. en 2016 (5). Sin embargo, se requieren más investigaciones para validar la exactitud de estos hallazgos.

Paraparesia Espástica Tropical derivada de la infección por HTLV 1:

La TSP es una manifestación clínica grave de mielopatía asociada con el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1, conocida como HAM/TSP (4,7). La TSP se caracteriza por debilidad muscular progresiva y espasticidad en las cuatro extremidades, lo que provoca discapacidad en los pacientes afectados (4).

Fisiopatología de Paraparesia Espástica Tropical derivada de la infección por HTLV-1:

La fisiopatología de la TSP implica una interacción compleja entre el virus HTLV-1, el sistema inmunológico y las células del sistema nervioso central (SNC) (4).

El HTLV-1 infecta principalmente a los linfocitos T CD4⁺ y se cree que la infección persistente por este virus induce una respuesta inmunitaria crónica y desregulada

en el SNC (4,8). Los pacientes con TSP presentaron cargas virales elevadas y una alta respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos a HTLV-1. Estos CTL pueden actuar tanto en células infectadas como en no infectadas para promover la inflamación crónica y el daño a las neuronas de la médula espinal (4). La inflamación en la TSP se caracteriza por un desequilibrio de la respuesta inmune con predominio de células T tipo 1 (Th1) que secretan citocinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1beta (IL-1 β) (9,10). Estas citocinas promueven la activación de células gliales como los astrocitos y la producción de quimiocinas, que atraen más células inflamatorias al SNC, perpetuando así el proceso inflamatorio (4,11).

Además de la respuesta celular, se observó una respuesta humoral en la TSP con niveles elevados de anticuerpos anti-HTLV-1 en el suero y el líquido cefalorraquídeo de los pacientes. Estos anticuerpos pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad formando complejos inmunes que activan la cascada del complemento y promueven la inflamación local en el sistema nervioso central (4,12).

Las interacciones entre las células infectadas con HTLV-1, la respuesta inmune y la inflamación crónica conducen a la destrucción de la médula espinal en la TSP (4,9). En las lesiones de la columna, los pacientes con TSP exhibieron pérdida axonal y de mielina grave, proliferación de astrocitos y presencia de infiltrados linfocíticos. Estos hallazgos histopatológicos respaldan la hipótesis del "daño colateral", que postula que las células inflamatorias, incluidas las infectadas con HTLV-1, causan daño indirecto a las células nerviosas sanas de la médula espinal

(4,13).

Diagnóstico de la Paraparesia Espástica Tropical asociada a HTLV-1:

El diagnóstico de la TSP se basa en una combinación de criterios clínicos, estudios de laboratorio y técnicas de imagen que permiten una identificación y caracterización precisa de la enfermedad que se describen a continuación. (ver tabla 1).

Tabla 1.

Criterios diagnósticos de TSP

Criterios clínicos	Estudios de laboratorio	Pruebas de neuroimagen	Evaluación funcional
TSP se caracteriza por síntomas neurológicos progresivos como debilidad de las extremidades inferiores, espasticidad, alteraciones sensoriales y	La detección de anticuerpos contra el virus HTLV-1 en suero y LCR es un marcador importante de la infección por HTLV-1 (6,15,16).	La resonancia magnética de la médula espinal puede mostrar signos de inflamación, atrofia y lesiones en la médula espinal	Las pruebas funcionales neurológicas, como la evaluación de la fuerza muscular, los reflejos tendinosos profundos y la sensación, son

disfunción de la vejiga (4,6,14).		compatibles con TSP (4).	esenciales para determinar el grado de discapacidad y controlar la progresión de la enfermedad (4).
El diagnóstico se basa en la duración y progresión de los síntomas y la exclusión de otras causas de mielopatía (4,6,17).	La cuantificación de la carga viral HTLV-1 en sangre periférica o células mononucleares del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser útil para evaluar la actividad viral y la respuesta al tratamiento (6,13,18).	La resonancia magnética cerebral se puede utilizar para descartar otras causas de síntomas neurológicos y evaluar el alcance del daño al sistema nervioso central (4).	

En resumen, el diagnóstico de TSP se basa en la combinación de criterios clínicos, estudios de laboratorio, pruebas de imagen y evaluación funcional para identificar con precisión esta enfermedad neuroinflamatoria asociada al virus HTLV-1 y

distinguirlo de otras enfermedades que pueden tener síntomas similares.

Tratamientos en la Paraparesia Espástica Tropical asociada a HTLV-1:

En cuanto al enfoque terapéutico no existe un tratamiento curativo para la TSP, por lo que el objetivo principal es controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por ello, para la búsqueda de nuevos tratamientos, el estudio de la respuesta inmunológica es una guía para el desarrollo de nuevos fármacos que se direccionen con mayor precisión a la sintomatología (4). (ver tabla 2)

Tabla 2.

Enfoques terapéuticos en la TSP

Manejo de síntomas	Terapias complementarias	Seguimiento y gestión a largo plazo
Los agentes inmunomoduladores, como los corticosteroides, se utilizan para reducir la inflamación y modular la respuesta inmune en pacientes con TSP (4).	Algunos pacientes pueden beneficiarse de terapias complementarias como acupuntura, terapia ocupacional para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida (4).	Es importante monitorear periódicamente a los pacientes con TSP para evaluar la progresión de la enfermedad, ajustar el tratamiento si es necesario y brindar apoyo continuo (4).

<p>El tratamiento sintomático incluye fisioterapia y terapia ocupacional para mejorar la movilidad, el equilibrio y la función motora en pacientes con debilidad y espasticidad (4).</p>	<p>El apoyo y el asesoramiento psicológicos pueden resultar útiles para gestionar el impacto emocional y psicosocial de la enfermedad en los pacientes y sus familias (4).</p>	<p>Para abordar de manera integral las necesidades de los pacientes con TSP, se recomienda un enfoque multidisciplinario que involucre a neurólogos, fisioterapeutas, urólogos y otros especialistas (4).</p>
<p>El control de la disfunción de la vejiga se logra mediante el uso de cateterismo intermitente, medicamentos para la vejiga hiperactiva y medidas de manejo de la incontinencia (4,19).</p>	<p>Cuidados paliativos en casos donde lo amerite (4).</p>	

En este contexto el objetivo principal de esta investigación es establecer la conexión entre las características clínicas y los biomarcadores virológicos e inmunológicos en las personas diagnosticadas con TSP. Para ello, se realizará una evaluación exhaustiva de la literatura científica más reciente, que abarcará los criterios clínicos, la patogénesis de la infección por el HTLV-1, así como los avances en la

identificación de posibles biomarcadores para evaluar la relación con la clínica, su pronóstico y la respuesta a los posibles tratamientos.

II. OBJETIVOS

Objetivo general: Realizar una revisión bibliográfica para establecer las características clínicas y biomarcadores virológicos e inmunológicos de la infección por HTLV1 en pacientes con TSP que nos permita dilucidar la problemática que representa la ausencia de información fiable para la toma de decisiones en cuanto a diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de dicha patología.

Objetivos Específicos

- Detallar las características clínicas que relacionan el HTLV-1 con la paraparesia espástica tropical.
- Establecer los principales biomarcadores virológicos e inmunológicos relacionados con el diagnóstico y pronóstico de la paraparesia espástica tropical.
- Describir el panorama global de la investigación sobre TSP por HTLV-1 y los vacíos de conocimiento en marcadores inmunológicos, virológicos y clínicos.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Metodología:

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática; las bases de datos consultadas fueron PubMed, Cochrane, Scielo, LILACS, Science Direct, Dialnet y Google

Académico bajo los descriptores MeSH: Paraparesis, Tropical Spastic, HTLV-1 Infections, Human T-lymphotropic virus 1, Biomarkers para los buscadores Pudmed, Scielo, Cochrane, Science Direct y con términos clave como: Paraparesis, Tropical Spastic, Human T-lymphotropic virus 1, Biomarkers. Todas ellas se enlazan mediante operadores booleanos como AND de la siguiente manera: (((("Paraparesis, Tropical Spastic"[Mesh]) AND "HTLV-1 Infections"[Mesh]) AND "Human T-lymphotropic virus 1"[Mesh]) AND "Biomarkers"[Mesh]. Se seleccionaron artículos publicados entre 2015 y 2023, en los idiomas: español, inglés y portugués.

Dentro de la selección del tema de investigación se involucró como fenómeno de estudio el vacío en el conocimiento sobre biomarcadores virológicos e inmunológicos y su relación con la clínica de la TSP especialmente en países sin datos fiables sobre dicha relación en los que no existe epidemiología y muchos de sus casos son infradiagnosticados. Para esto se tomará bibliografía actualizada que nos ayude a compilar las características clínicas específicas para la TSP, así como los posibles marcadores virológicos e inmunológicos. Este proceso se realizará siguiendo las Fases de las RSE de acuerdo con Arksey y O'Malley y los criterios PRISMA ScR. Para esto se utilizaron tanto criterios de inclusión como de exclusión para la selección de la muestra cómo se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3.

Definición de los criterios de inclusión, exclusión y selección de la muestra.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
------------------------	------------------------

Límites de temporalidad en artículos publicados en los últimos 8 años, debido a que se busca actualizar la temática.	Documentos como: Editoriales; preprints y artículos sin texto libre.
Artículos científicos en idiomas en inglés, español y portugués.	Estudios realizados previos a enero del 2015.
Estudios con metodología: observacional descriptiva transversal, revisiones sistemáticas y metaanálisis.	Estudios relacionados a patologías derivadas de HTLV diferentes a la paraparesia espástica tropical.
Con acceso a texto completo	Estudios con baja calidad metodológica valorados mediante la herramienta AMSTAR.
Se seleccionaron todos los artículos científicos no experimentales y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.	Los artículos incluidos y excluidos serán descritos mediante un diagrama PRISMA ScR, en el cual, se ingresará la información de cada artículo científico.

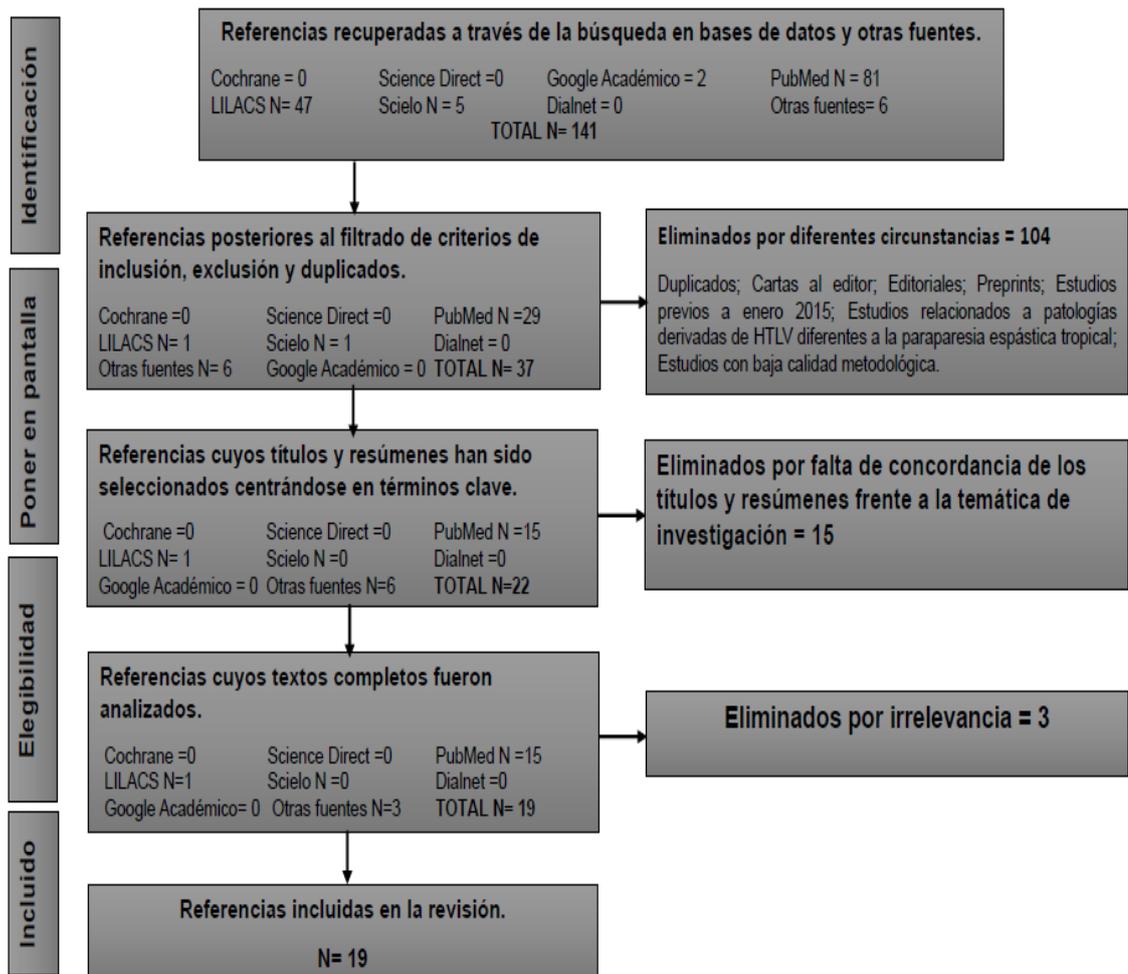


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA ScR

Posterior a la recopilación obtenida de los diferentes buscadores bibliográficos y de acuerdo con las estrategias de búsqueda mencionadas en la metodología se identificaron un total de 141 artículos. Al aplicar los criterios de inclusión, exclusión, revisión del título, resumen y eliminar los artículos duplicados, la muestra quedó constituida por 37 artículos, de los cuales se revisó el texto completo; y con ello se eliminaron 15 artículos que no documentaron información relevante ni acorde a lo requerido con el objetivo de esta revisión en cuanto a las características clínicas y biomarcadores virológicos e inmunológicos, en pacientes con TSP asociada a la infección por virus linfotrófico T humano tipo 1 (HTLV-1).

Se realizó el análisis crítico donde los artículos seleccionados fueron organizados considerando todas las características en común en una matriz de análisis general que incluyo: titulo; biomarcador; autor; año; función inmunológica; localización; utilidad; aplicabilidad; aporte al desarrollo de TSP. Lo que culminó con la interpretación de los resultados obtenidos con una muestra final constituida por 19 artículos, los mismo que proporcionaron información relevante para el marco teórico, así como para la identificación de las características clínicas y biomarcadores virológicos e inmunológicos, en pacientes con TSP asociada a la infección por el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1).

Resultados:

Los resultados obtenidos son un extracto del marco bibliográfico que consta de 19 artículos que proporcionaron diferente información sobre las características clínicas y biomarcadores inmunológicos y virológicos en pacientes con TSP asociada al HTLV-1. Lo que nos permitió comparar y actualizar los diferentes biomarcadores y su relación entre sí en el desarrollo, progresión y pronóstico de paciente con TSP.

La grafica 1 cuantifica la mención de biomarcadores inmunológicos, virológicos y clínicos en la muestra bibliográfica.

Gráfico 1. Distribución de los biomarcadores en los estudios analizados.



En la tabla 4 se evidencia la extracción de datos sobre los hallazgos obtenidos para marcadores inmunológicos en los diferentes estudios de forma global y organizados cronológicamente.

Tabla 4. Extracción de datos sobre biomarcadores inmunológicos en la muestra bibliográfica.

<p>Título: Siguiendo las pistas: Utilidad de los biomarcadores de neuroinflamación y</p>	<p>Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación</p>
---	---

neurodegeneración en la Investigación de la progresión de la TSP asociada al HTLV-1								
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Souza et al	2021	Brasil	CXCR3 ⁺ CD4 ⁺ T-Cells	Expresión de receptores de quimiocinas relacionados con respuestas	Sangre periférica	Mayor frecuencia con pacientes con TSP, asociado	Evaluación de la respuesta inmune en TSP	Implicado en la inflamación y progresión de la enfermedad

				Th1 en células T CD4 ⁺		con la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso		
Souza et al	2021	Brasil	CCR4	Receptor de quimiocinas inducido en células infectadas por HTLV-1	No especificado	Evaluación de la expresión en células infectadas por HTLV- 1	Potencial como marcador de infección por HTLV-1	Relacionado con la infección y progresión de la enfermedad

Souza et al	2021	Brasil	CCR5	Receptor de quimiocinas relacionados con respuestas Th1 en células T CD4 ⁺	No especificado	Evaluación de la expresión en células T CD4 ⁺ en pacientes con TSP	Potencial como marcador de respuestas inmune en TSP	Implicado en la respuesta inmune y progresión de la enfermedad
Souza et al	2021	Brasil	CXCL9, CXCL10, CXCL11	Quimiocinas que son ligando del receptor de quimiocinas CXCR3	No especificado	Aumento en pacientes con TSP, asociado con la	Evaluación de la respuesta inmune en TSP	Relacionado con la inflamación y progresión de la enfermedad

						respuesta inflamatoria		
Souza et al	2021	Brasil	Neopterinina	Biomarcador de activación inmunológica	Líquido cefalorraquí deo (LCR) y suero	Elevada en pacientes con TSP, refleja la respuesta inmune y la inflamación en la enfermedad	Potencial para evaluar la respuesta inmunológica en TSP	Indica la activación del sistema inmunológico y la presencia de inflamación en la enfermedad
Souza et al	2021	Brasil	Nivel de Tau, NfL pNfH,	Biomarcadore s de	Proporciona	Útiles para evaluar la	Ayuda a definir el	

			PrPc y Neotérica en LCR	neurodegenera ción y neuroinflamac ión	información sobre el estado neurodegene rativo e inflamatorio	respuesta al tratamiento	pronóstico y la progresión de la enfermedad	
Título: El bajo nivel de Annexin A1 en pacientes infectados por HTLV-1 es un biomarcador potencial para la progresión clínica y el diagnóstico de TSP			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de

								la enfermedad
Bárbara Brasil Santana et al.	2021	Brasil	Anexina A1	Antiinflamatorios, neuroprotector, anti-neuroinflamatorio	Intracelular y extracelular	Potencial Biomarcador para la progresión clínica y diagnóstico de TSP	Herramienta diagnóstica para monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento	Proporciona información sobre los procesos inflamatorios y la neurodegeneración en TSP, ayudando en la detección

								temprana y el manejo de la enfermedad
Bárbara Brasil Santana et al.	2021	Brasil	Factores de transcripción de Linfocitos T Reguladores	Regulación de respuestas inmunológicas	Muestra de sangre	Biomarcador de la difusión inmunológica en TSP	Herramienta diagnóstica para evaluar la difusión inmunológica en la ortogénesis de la enfermedad	Proporciona información sobre el papel de los linfocitos T reguladores en el desarrollo de TSP

Bárbara Brasil Santana et al.	2021	Brasil	Linfocitos T CD4 ⁺ Tipo Th1	Específico para proteínas de HTLV-1, involucrados en la respuesta inmune	Muestra de sangre	Biomarcado r de la activación inmunológico ca en TSP	Herramienta diagnostica para evaluar la respuesta inmune y la actividad viral	Indica la participación de subconjuntos específicos de células T en la protogénesis de TSP
Título: HLA-B*35 como nuevo marcador de susceptibilidad a la TSP HTLV-1 en pacientes residentes en Argentina			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Paula Benencio. et al.	2020	Argentina	Células T CD8 ⁺ citotóxicas específicas para la región px de HTLV-1	Respuesta inmune específica	Circulante	Identificación de células específicas para HTLV-1	Diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades asociadas a HTLV-1	Identificación de respuesta inmune contra HTLV-1 en pacientes con enfermedades

									neurológicas asociadas
Paula Benencio. et al.	2020	Argentina	Alelos HLA clase I	Influencia de alelos HLA en la infección por HTLV-1	No especificado	Determinación del riesgo de infección y progresión de enfermedad asociadas a HTLV-1	Evaluación del riesgo de desarrollo de enfermedades relacionadas con HTLV-1	Identificación de factores genéticos de riesgo en la infección por HTLV-1	
Título: Actualización sobre la TSP asociada al HTLV-1, centrada en los			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación						

biomarcadores clínicos y de laboratorio.								
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	Neopterin	Marcador de inflamación	Suero	Distinguir mielopatía clínica de portadores de HTLV-1	Diagnostico	Identificación de inflamación crónica

JunjiYamauchi et al.	2020	Japón	CXCL10	Quimiocina	Líquido cefalorraquídeo	Discriminar mielopatía clínica de portadores de HTLV-1	Diagnóstico y pronóstico	Identificador de respuesta al tratamiento
JunjiYamauchi et al.	2020	Japón	Anticuerpos frente a p40 tax y gag-env de HTLV-1	Anticuerpos específicos	Suero	Correlación con carga proviral de HTLV-1	Diagnóstico y seguimiento	Relación con la carga viral
JunjiYamauchi et al.	2020	Japón	Células CD4 ⁺ Th1 específicas para proteínas	Activación de células T	Sangre periférica y líquido	Alta frecuencia en pacientes con TSP	Diagnóstico y seguimiento	Identificador de respuesta inmune

			Env y Tax de HTLV-1		cefalorraquídeo			
JunjiYamauchi et al.	2020	Japón	Células T CD8 ⁺ específicas a Tax11-19 de HTLV-1	Activación de células	Sangre periférica y líquido cefalorraquídeo	Acumulación en pacientes con TSP	Diagnóstico y seguimiento	Relación con la enfermedad
JunjiYamauchi et al.	2020	Japón	Anticuerpos intratecales frente HTLV-1	Diversidad de síntesis de anticuerpos	Líquido cefalorraquídeo	Relación con mielopatía asociada a HTLV-1	Diagnóstico y seguimiento	Indicador de respuestas inmune

Título: Expresión de TSLC1 en pacientes con TSP asociada a HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Takenouchi et al.	2020	Japón	TSLC1	Adhesión celular	Paciente con TSP	Biomarcador de actividad de la enfermedad	Potencial Biomarcador de actividad de TSP	Proporciona una nueva forma de evaluar la actividad de la enfermedad

Takenouchi et al.	2020	Japón	DNAM-1	Molécula de adhesión	Células infectadas con HTLV-1	Biomarcador limitado de la actividad de TSP	Limitada a análisis de células infectadas con HTLV-1	No contribuye significativamente a la evaluación de la actividad de la enfermedad
Takenouchi et al.	2020	Japón	LFA-1	Molécula de adhesión	Células infectadas con HTLV-1	Expresión proteica en líneas celulares	Necesidad de análisis in vivo en	Potencial para comprender la infección

						infectadas con HTLV-1	células infectadas	por HTLV-1 en TSP
Takenouchi et al.	2020	Japón	Neopterin	Marcador de inflamación	Líquido cefalorraquídeo	Biomarcador conocido de TSP	Útil para evaluar la actividad de la enfermedad	Ayuda en la evaluación de la inflamación en el sistema nervioso central
Takenouchi et al.	2020	Japón	CXCL10	Quimiocina	Líquido cefalorraquídeo	Biomarcador conocido de TSP	Evaluación de la actividad	Indica la presencia de inflamación

							de la enfermedad	en el sistema nervioso central
Título: Ataque molecular a la vía de señalización PD-1 como nuevo enfoque terapéutico en la infección por HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad

M. Keikha, et al.	2020	Irán	CD73	Regula respuestas inmunes	Superficie celular	Potencial en inmunoterapia contra el cáncer	Potencial en HTLV-1 para modular respuestas inmunes	Posible mejora en la respuesta inmune en pacientes con HTLV-1
M. Keikha, et al.	2020	Irán	CD244	Aumenta la función de las células T CD8 ⁺ específicas de HTLV-1	Superficie celular	Incremento de células efectoras T CD8 ⁺ específicas de HTLV-1	Mejora de la respuesta inmune contra HTLV-1	Potencial para aumentar la respuesta inmune en pacientes con HTLV-1

M. Keikha, et al.	2020	Irán	Tim-3	Regula la función de las células T citotóxicas específicas de HTLV-1	Superficie celular	Disminución de la expresión en células T citotóxicas específicas de HTLV-1	Posible blanco para inmunoterapia de HTLV-1	Reducción de Tim-3 en pacientes con HTLV-1
M. Keikha, et al.	2020	Irán	PD-1	Modula la respuesta inmune en la infección por HTLV-1	Superficie celular	Bloqueo de la señalización de PD-1 mejora la	Potencial terapéutico en HTLV-1	Mejora la respuesta inmune en pacientes con HTLV-1

						respuesta inmune		
Título: El análisis inmunofenotípico del líquido cefalorraquídeo revela el desarrollo simultáneo de ATL en el sistema nervioso central (SNC) de un paciente con TSP.			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad

Takeda R, Ishigaki T	2020	Japón	Células T CD4 ⁺ CD25 ⁺ CCR4 ⁺	Reservorio viral predominante de HTLV-1 en ATL y TSP	Sangre periférica y líquido cefalorraquí deo	Predicción de progresión de la enfermedad	Evaluación de la actividad de la enfermedad y monitoreo del riesgo de transformación aguda	Diferenciación entre ATL y TSP
Takeda R, Ishigaki T	2020	Japón	Población FOXP3 ⁺	Mantenimiento de características Treg-like y supresión de la	Sangre periférica	Supresión de la inmunidad y promoción	Evaluación de la actividad de la enfermedad	Diferenciación entre ATL y TSP

				inmunidad normal en favor de la proliferación tumoral		del crecimiento tumoral		
Takeda R, Ishigaki T	2020	Japón	Porcentaje de células CD4 ⁺ CADM1 ⁺	Predicción de progresión en portadores de HTLV-1 y ATL indolente	Sangre periférica	Predicación de progresión de la enfermedad	Monitoreo del riesgo de transformación aguda	Identificación de pacientes en alto riesgo de progresión a ATL agresivo

Takeda R, Ishigaki T	2020	Japón	Células T CD4 ⁺ CADM1 ⁺	Caracterización de células agresivas de ATL en el líquido cefalorraquídeo	Líquido cefalorraquídeo	Diferenciación y compresión del estado de la enfermedad	Diagnóstico diferencial y monitoreo de la enfermedad	Valoración de la progresión de ATL en el sistema nervioso central
Título: Secreción de IFN-γ determinada por ELISPOT en sujetos infectados por HTLV-1: un posible marcador de laboratorio para el diagnóstico precoz de TSP			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Apoliano, Assone, da Silva, Corral, de Olivera, Fonseca, Duarte, Tang, Casseb	2019	Brasil	IFN- γ	Indicador de inflamación en el sistema nervioso central	Citoplasmático	Potencial marcador para el diagnóstico temprano de TSP	Diagnóstico y seguimiento de pacientes HTLV-1	Identificación de pacientes en riesgo de desarrollar TSP

Apoliano, Assone, da Silva, Corral, de Olivera, Fonseca, Duarte, Tang, Casseb	2019	Brasil	Linfoproliferación (LPA)	Actividad de proliferación de linfocitos	Sanguíneo	Indicador de respuesta inmune	Evaluación de la respuesta inmune en pacientes con HTLV-1	Monitoreo de la actividad inmunológica en la infección por HTLV-1
Apoliano, Assone, da Silva, Corral, de Olivera, Fonseca,	2019	Brasil	Formación de células (SFC)	Células formadoras de manchas	Sanguíneo	Correlación con el estado clínico de la enfermedad	Identificación de pacientes en diferentes etapas de la	Diferenciación de pacientes asintomáticos

Duarte, Tang, Casseb							afección por HTLV-1	s de aquellos con TSP
Título: Prosultiamina para el tratamiento de la disfunción del tracto urinario inferior acompañada de TSP asociada al HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad

Tomohiro Matsuo, et al	2017	Japón	Células mononucleares de sangre periférica (PBMC)	Evaluación de la respuesta inmunológica sistémica	Sangre periférica	Indicador de infección y respuestas inmunológicas	Diagnóstico y seguimientos de la infección por HTLV-1	Ayuda a comprender la patogénesis de la enfermedad
Tomohiro Matsuo, et al	2017	Japón	Factor de crecimiento nervioso (NGF) en orina	Regulación de la función nerviosa en la vejiga	Orina	Indicador de la actividad nerviosa en la vejiga	Evaluación de la difusión vesical y respuesta al tratamiento	Ayuda a comprender los mecanismos detrás de la difusión vesical en

								pacientes con HTLV-1
Tomohiro Matsuo, et al	2017	Japón	Interleucina-6 (IL-6)	Regulación de la respuesta inflamatoria	A nivel sistémico y local	Indicador de inflamación y respuesta inmunológica	Evaluación de la actividad inflamatoria y respuesta al tratamiento	Ayuda a identificar la presencia de inflamación asociada a la infección por HTLV-1
Título: Protocolos basados en citometría de flujo para evaluar la reactividad anti-MT-2 IgG1: Manejo de datos de alta dimensión para			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

definir predictores para el seguimiento clínico de la infección por HTLV-1.								
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Jordana Graziela Coelhos.Reis	2017	México	IL-10	Inmunorregulación en respuesta a TNF- alfa	-	Modulación de la respuesta inmune	Pacientes con HTLV-1	Potencial terapéutico en el control de la inflamación

								asociada al HTLV-1
Jordana Graziela Coelho-dos.Reis	2017	México	Anti-HTLV-1 IgG1	Asociado a perfil proinflamatorio durante la infección por HTLV-1.	-	Correlacionar reactividad con perfil inmunológico.	Diagnóstico, seguimiento clínico.	Identificar pacientes con respuesta inmunológica específica.
Título: Localización citoplasmática de la proteína HBZ de HTLV-1: Un biomarcador de la TSP asociada al HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Baratella et al.	2017	USA	Células T reguladoras CD4 ⁺ /CD25 ⁺	Supresión inmunológica	Desconocida	Indicador de difusión	Evaluación del sistema inmune	Relación con la patología de TSP
Título: Firma inmunológica de los diferentes estadios clínicos de la infección por HTLV-1: establecimiento de biomarcadores séricos para la morbilidad de la enfermedad asociada al HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Starling et al.	2016	Perú	CXCL10	Quimiocina proinflamatoria	Suero	Pronóstico de TSP	Identificación de pacientes de riesgo	Perfil proinflamatorio en TSP
Starling et al.	2016	Perú	LTB-4	Leucotrieno proinflamatorio	Suero	Identificado de inflamación	Seguimiento de la respuesta inflamatoria	Contribuye a la patogénesis de TSP

Starling et al.	2016	Perú	IL-6	Citocina proinflamatoria	Suero	Evaluación de la respuesta inmune	Monitorización de la inflamación	Relacionada con la severidad de la enfermedad
Starling et al.	2016	Perú	TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa	Suero	Indicador de inflamación	Pronóstico de la enfermedad	Implicado en la patogénesis de TSP
Starling et al.	2016	Perú	IFN- γ	Interferón gamma	Suero	Evaluación de la respuesta inmune	Identificación de la actividad viral	Relacionado con la progresión

								de la enfermedad
Starling et al.	2016	Perú	IL-4	Citocina antiinflamatoria	Suero	Modulación de la respuesta inmune	Potencial terapéutico	Contrarresta la inflamación en TSP
Starling et al.	2016	Perú	IL-10	Citocina antiinflamatoria	Suero	Regulación inmunológica	Potencial terapéutico	Modula la respuesta inmunológica

Título: Tax y semaforina 4D liberados por HTLV-1 y su efecto sobre el crecimiento de las neuritas			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Quintremil et al.	2015	Chile	SEMA-4D	Liberación proteolítica aumentada desde linfocitos CDA ⁺	En el medio extracelular y en linfocitos CD4 ⁺ infectados	Puede estar implicado en el colapso de vías de crecimiento	Valuación de la progresión de la enfermedad	Ayuda a identificar posibles dianas terapéuticas

				infectadas con HTLV-1		axonal en el SNC		
Quintremil et al.	2015	Chile	MT1-MMP	Expresión en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con TSP	PBMCs	Implicado en la degradación de la matriz extracelular y migración celular	Potencial marcador de progresión de la enfermedad	Puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento
Quintremil et al.	2015	Chile	CD4 ⁺ SEMA-4D ⁺	Población de linfocitos CD4 ⁺ que	En PBMCs de pacientes con TSP	Diferencias estadísticas entre pacientes y	Diferencias estadísticas entre pacientes y	Ayuda en la estratificación de riesgo y

				expresan SEMA-4D		potadores asintomáticos	potadores asistemáticos	seguimiento de pacientes
Quintremil et al.	2015	Chile	Ssema-4d	Forma saludable de SEMA-4D liberada desde linfocitos infectados	En el medio extracelular	Diferencias significativas entre pacientes con TSP y otros grupos	Evaluación de la actividad de la enfermedad	Potencial como marcador pronóstico y terapéutico
Título: Secreción de Tax a partir de células mononucleares de sangre periférica y detección de Tax en			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

plasma de pacientes con TSP asociada al HTLV-1 y portadores asintomáticos								
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Medina et al.	2016	Colombia	Porcentaje de células CD4 ⁺ /CD25 ⁺ /Tax ⁺	Marcador de respuesta inmune	PBMCs	Relación con la presencia de Tax	Análisis inmunológico	Implicación de la protogénesis de TSP
Título: La elevada relación de expresión IFN-γ/IL-10 y la mayor frecuencia de clones infectados por el			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

HTLV-1 persistente se asocian con el desarrollo de TSP asociada a este virus.								
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Espíndola et al.	2015	Brasil	IFN- γ /IL-10 Ratio	Equilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias	PBMCs	Identificar desequilibrios inmunológicos	Potencial como marcador pronóstico en pacientes	Ayuda a comprender la respuesta inmune en la patogénesis de TSP

						asociados con TSP	infectados por HTLV-1.	
Espíndola et al.	2015	Brasil	Clonalidad de células infectadas por HTLV-1	Identificación de clones de células infectadas por HTLV-1	Tejidos afectados	Caracterizar la diversidad clonal y persistencia de células infectadas	Ayuda a entender la evolución de la infección y su relación con la patogénesis de TSP	Contribuye a la comprensión de la dinámica de la infección y la respuesta inmune en TSP
Título: Características clínicas y de laboratorio de portadores			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

asintomáticos de HTLV-1 y pacientes con TSP asociada a HTLV-1 de la Amazonia brasileña								
Autores	Año	País	Biomarcador Inmunológico	Función inmunológica	Localización	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	CXCL10, CXCL9, Neopterin	Marcadores de inflamación y respuesta inmune	Líquido cefalorraquídeo (CSF)	Pronóstico de TSP	Pronóstico y seguimiento de la enfermedad	Identificación de pacientes con peor evolución clínica

Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	Células T CD4 ⁺ y CD8 ⁺	Reservorios del virus y células infiltradas	Médula espinal	Protogénesis de TSP	Infiltración en el sistema nervioso central	Relación con la protogénesis de la enfermedad
Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	IFN- γ , TNF α , IL1 β	Citocinas inflamatorias	Médula espinal	Inflamación en TSP	Producción de citocinas proinflamatorias	Contribución a la respuesta inflamatoria en la enfermedad

En la tabla 5 se muestra una síntesis que engloba los biomarcadores inmunológicos más frecuentes en los estudios de asociación con la infección por HTLV-1. Así como su aporte en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico en pacientes con TSP.

Tabla 5. Síntesis de resultados hallados en la extracción de datos para biomarcadores inmunológicos dentro de la muestra bibliográfica.

Biomarcador	Tiempo de identificación	Función Inmunológica	Aporte en Diagnóstico	Aporte en Tratamiento	Aporte en Pronóstico
T-Regs (CD4+/CD25+)	Antiguo	Supresión inmunológica	Indicador de desregulación inmune	Potencial diana terapéutica	Correlaciona con progresión de TSP
Quimiocinas y sus receptores (CXCL10; CXCL9; CXCL11; CXCR3; CCR4; CCR5)	Antiguo	Atracción de células T	Indicadores de inflamación	Modulación de quimiocinas	Relacionados con severidad de TSP
Neopterina	Antiguo	Activación inmune	Indicador de inflamación	Potencial uso en terapéutica	Correlaciona con actividad de la enfermedad
IFN-γ	Antiguo	Respuesta inmune antiviral	Elevación en TSP	Uso de antagonistas	Niveles altos indican peor pronóstico
TNF-α	Antiguo	Inflamación	Indicador de inflamación crónica	Terapias anti-TNF	Asociado con severidad
Annexina A	Reciente	Regulación de apoptosis	Indicador de procesos patológicos	Potencial diana terapéutica	Relacionada con progresión de TSP

Tim-3, PD-1	Reciente	Agotamiento celular	Indicadores de disfunción	Terapias inmunomoduladoras	Correlacionan con respuesta a tratamientos
MT1-MMP	Reciente	Remodelación de tejido	Indicador de progresión	Potencial diana terapéutica	Relacionada con severidad de TSP
IL-6, IL-1β, IL-4	Reciente	Inflamación y respuesta inmune	Indicadores de actividad	Terapias antiinflamatorias	Pueden predecir evolución
IgG1	Reciente	Respuesta inmune adaptativa	Indicador de respuesta	Potencial uso en terapia	Correlaciona con severidad
Moléculas de adhesión (TSLC1, DNAM-1, LFA-1)	Reciente	Adhesión celular	Indicadores de activación	Potencial diana terapéutica	Relacionados con progresión de TSP
SEMA-4D	Reciente	Regulación inmune	Indicador de inflamación	Potencial uso en terapia	Relacionados con progresión de TSP
HLA Clase I	Reciente	Susceptibilidad genética	Indicador de riesgo de progresión hacia la enfermedad	Potencial uso en terapia	Correlaciona con respuesta a tratamientos

En la tabla 6 se evidencia la extracción de datos sobre los hallazgos obtenidos para marcadores virológicos en los diferentes estudios de forma global y organizados cronológicamente.

Tabla 6. Extracción de datos sobre biomarcadores virológicos en la muestra bibliográfica.

Título: Siguiendo las pistas:			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Utilidad de los biomarcadores de neuroinflamación y neurodegeneración en la investigación de la progresión de la TSP asociada al HTLV-1								
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad

Souza et al.	2021	Brasil	Carga viral de HTLV-1	Evaluar la replicación viral	Importante para monitorear la progresión de la enfermedad	Seguimiento de la carga viral en pacientes con TSP	Monitoreo de la carga viral en el tiempo	Proporciona información sobre la actividad viral y la respuesta inmune
Souza et al.	2021	Brasil	Expresión del gen Tax de HTLV-1	Detectable en etapas tempranas de la enfermedad	Indicar presencia del virus en lesiones de la médula espinal	Identificar actividad viral en el sistema nervioso central	Indicar presencia del virus en el sistema nervioso central	Contribuye al entendimiento de la patogénesis de la enfermedad

Souza et al.	2021	Brasil	Carga proviral de HTLV-1 en LCR	Mayor en pacientes con TSP que en sangre periférica	Indicar mayor replicación viral en líquido cefalorraquídeo o	Marcador de progresión de la enfermedad	Evaluar carga viral en sistema nervioso central	Ayuda a comprender relación entre carga viral y severidad de la enfermedad
Título: El bajo nivel de Annexina A1 en pacientes infectados por HTLV-1 es un biomarcador potencial para la progresión clínica y el diagnóstico de TSP			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Bárbara Brasil Santana et al.	2021	Brasil	Proteína Tax	Induce la activación y proliferación de linfocitos T infectados, transactiva genes como IL-2 y receptores de IL-2	Importante en la patogénesis de HTLV-1 Y desarrollo de TSP	Potencial biomarcador para seguimiento de la infección y progresión de la enfermedad	Diagnóstico y seguimiento de pacientes con HTLV-1	Contribuye a la expansión de linfocitos T autorreactivos y secreción de citocinas proinflamatorias

Bárbara Santana et al.	Brasil 2021	Brasil	Carga proviral	Carga proviral en sangre, indicativo de la cantidad de virus presente en el organismo	Pronóstico de enfermedades asociadas a HTLV-1, como TSP	Evaluación de riesgo de desarrollo de TSP	Evaluación de pacientes asintomáticos y en seguimiento de la infección	Importante factor pronóstico para el desarrollo de enfermedades asociadas a HTLV-1
HLA-B*35 como nuevo marcador de susceptibilidad a la TSP asociada al HTLV-1 en pacientes residentes en Argentina			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Paula Benencio. et al.	2020	Argentina	Carga proviral (PVL)	Medida de carga proviral del HTLV-1 en células del hospedero	Correlación con la progresión de la enfermedad	Pronóstico de la enfermedad y seguimiento de la evolución	Diagnóstico y monitoreo de la infección por HTLV-1	Ayuda a Identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar TSP
Paula Benencio. et al.	2020	Argentina	Expresión de la proteína Tax	Expresión de la proteína Tax en células infectadas por HTLV-1	Indica en el desarrollo de estados pre-leucémicos en	Indicación de posibles marcadores de progresión a ATLL	Potencial como objetivo terapéutico en el tratamiento de ATLL	Contribuye a comprender los mecanismos de transformación celular en la

					algunos individuos.			leucemia asociada a HTLV-1
Paula Benencio. et al.	2020	Argentina	Factor de cremallera de leucina básica (HNZ) en HTLV-1	Expresión de HBZ en células infectadas por HTLV-1	Actúa como regulador negativo de Tax, favoreciendo la evasión inmune y la transformación cancerosa.	Potencial como marcador de evasión inmune en células infectadas.	Posible implicación en la patogénesis de ATLL	Ayuda a comprender los mecanismos de evasión inmune en la leucemia asociada a HTLV-1
Título: Actualización sobre la TSP asociada al HTLV-1,			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

centrada en los biomarcadores clínicos y de laboratorio.								
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	mRNA Tax	Alta expresión en PBMCs de pacientes con TSP, correlacionado con gravedad de la enfermedad.	La expresión elevada en PBMC de pacientes con TSP está asociada con la gravedad de la enfermedad.	Potencial biomarcador de severidad de la enfermedad.	Diagnóstico, seguimiento y evaluación de respuestas al tratamiento.	Ayuda a identificar pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	HBZ mRNA	Expresión disminuida en pacientes con mejoría clínica alta tras tratamiento con INF- α	En pacientes que han experimentado una mejoría clínica significativa después del tratamiento con INF- α , la expresión ha disminuido.	Posible biomarcador de respuesta al tratamiento.	Evaluación de eficacia terapéutica.	Ayuda personalizar el tratamiento en pacientes con TSP.

Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	Carga proviral en CSF	Carga viral en líquido cefalorraquídeo o como criterio diagnóstico de TSP	Alta relevancia en diagnósticos y seguimiento de la enfermedad	Biomarcador específico de la enfermedad.	Diagnóstico diferencial	Contribuye a la conformación del diagnóstico de TSP.
Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	Expresiones virales (Tax y HBZ)	Genes funcionales asociados al desarrollo de TSP	Alta	Relación con la patogénesis de la enfermedad.	Investigación y desarrollo de terapias.	Ayuda a comprender los mecanismos de la enfermedad y a identificar posibles blancos terapéuticos.

Título: Expresión de TSLC1 en pacientes con TSP asociada al HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Takenouchi et al.	2020	Japón	Tax	El gen que genera la proteína viral crucial para la patogénesis de HTLV-1 y que se expresa en	Importante para evaluar la actividad de la enfermedad, especialmente cuando se	Biomarcador potencial de actividad de la enfermedad	Evaluación de Tax en sangre fresca para un análisis más preciso.	Ayuda a comprender la relación entre la expresión de Tax y la enfermedad

				<p>cantidades variables en vivo, correlacionado con cargas provirales y actividad de la enfermedad.</p>	<p>utiliza sangre fresca.</p>			
<p>Título: Ataque molecular a la vía de señalización PD-1 como nuevo enfoque terapéutico en la infección por HTLV-1</p>			<p>Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación</p>					

Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
M. Keikha, et al.	2020	Irán	Carga proviral de HTLV-1	Medir la carga viral del HTLV-1 en pacientes con TSP.	Importante para evaluar la carga viral y su relación con la enfermedad.	Ayuda en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.	Útil en el monitoreo de la enfermedad.	Contribuye a comprender la relación carga viral-enfermedad.
M. Keikha, et al.	2020	Irán	Factores de virulencia de HTLV-1 (HBZ y Tax)	Evaluar la influencia de factores virales y del hospedero en la	Importante para entender los mecanismos	Ayuda a identificar factores de riesgo y protección.	Potencial en la estratificación de pacientes y diseño de terapias	Contribuye a la individualización del tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

				manifestación de TSP	de patogenicidad.		personalizada s.	
Título: Secreción de IFN-γ determinada por ELISPOT en sujetos infectados por HTLV-1: un posible marcador de laboratorio para el diagnóstico precoz de TSP asociada a HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Marcador viroológico	Función viroológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad

Apoliano, Assone, da Silva, Corral, de Olivera, Fonseca, Duarte, Tang, Casseb	201 9	Brasil	Carga proviral de HTLV-1 en PBMC	Medir la carga viral del HTLV-1 en células mononucleares de sangre periférica.	Identificar la presencia y cantidad de virus en el organismo.	Ayuda en el diagnóstico y seguimiento de la infección por HTLV-1	Útil en la evaluación de la progresión de la enfermedad.	Contribuye a comprender la relación entre la carga viral y la patogénesis de la enfermedad.
Título: Prosultiamina para el tratamiento de la disfunción			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

del tracto urinario inferior acompañada de TSP asociada al HTLV-1								
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Tomohiro Matsuo, et al	2017	Japón	Carga proviral de HTLV-1	Presencia de infección por HTLV-1	Evaluación de la carga viral en pacientes.	Ayuda en el seguimiento y pronóstico de la infección.	Seguimiento de la infección por HTLV-1	Pronóstico de la enfermedad y respuesta al tratamiento.
Título: Protocolos basados en citometría de flujo para evaluar la reactividad anti-			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

MT-2 IgG1: Manejo de datos de alta dimensión para definir predictores para el seguimiento clínico de la infección por el HTLV-1.								
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Jordana Graziela Coelho-dos.Reis	2017	México	Carga proviral	Confirmación de infección, posible indicador de	Alta relevancia para el seguimiento	Confirmar infección y posible progresión a TSP.	Diagnóstico, seguimiento clínico.	Identificar pacientes en riesgo de desarrollar TSP.

				progresión a TSP	de la enfermedad			
Jordana Graziela Coelho-dos.Reis	2017	México	Proteínas HBZ gp21	Diferentes patrones de mutaciones indicativas de progresión de la enfermedad.	Alta relevancia	Identificar mutaciones virales asociadas a la progresión de la enfermedad.	Diagnóstico molecular.	Desarrollo de métodos efectivos de seguimiento de pacientes seropositivo.
Jordana Graziela Coelho-dos.Reis	2017	México	ORF-I	Identificación de mutaciones virales en pacientes con perfiles	Alta relevancia en los nuevos métodos diagnósticos	Identificar mutaciones virales asociadas a la enfermedad.	Diagnóstico molecular.	Mejorar métodos de seguimiento de pacientes seropositivo

				clínicos distintos.					
Título:			Localización		Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación				
citoplasmática de la Proteína HBZ de HTLV-1: Un biomarcador de la TSP asociada al HTLV-1									
Autores	Año	País	Marcador viroológico	Función viroológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad	

Baratella et al.	2017	USA	Tax-1 y HBZ	Regulación de la expresión genética viral y celular, mantenimiento de la oncogénesis.	Crucial en la generación y mantenimiento del proceso oncológico.	Biomarcadores específicos para TSP	Diagnóstico diferencial de TSP	Identificación de mecanismos de expresión viral en la patogénesis de la enfermedad.
Baratella et al.	2017	USA	Carga proviral	Mediante la carga viral integrada en el genoma del hospedero.	Correlación con la progresión de la enfermedad y la severidad	Pronóstico de la evolución de la enfermedad.	Seguimiento de la respuesta al tratamiento.	Evaluación de la carga viral como indicador de la respuesta terapéutica.

					de los síntomas.			
Baratella et al.	2017	USA	Subtipo C de HTLV-1	Variantes genéticas melanesias del virus.	Comparte un ancestro común en poblaciones de Vanuatu y las islas salomón.	Caracterización de la diversidad genética viral.	Estudio de la epidemiología y evolución del virus.	Identificación de factores genéticos asociados a la infección por HTLV-1
Título: Seguimiento a largo plazo de la carga proviral de HTLV-1 en portadores asintomáticos y en casos incidentes de TSP: ¿cuál es su			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

relevancia como marcador pronóstico de enfermedad neurológica?								
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Marina Lobato Martins et al.	2016		Carga proviral	Cuantificación de la carga proviral de HTLV-1 en sangre periférica.	Importante marcador de riesgo para TSP	Ayuda en la identificación de individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad.	Monitoreo de portadores asintomáticos y pacientes con TSP.	Establecer un umbral de riesgo para la enfermedad.

Marina Lobato Martins et al.	2016		Interacción del virus con el hospedero	Cuantificación de la interacción virus-hospedero en la infección por HTLV-1	Comprende la dinámica de la infección y la respuesta inmune.	Contribuye a la investigación de la patogénesis de HTLV-1	Estudios de laboratorio y modelos de infección.	Identificar posibles blancos terapéuticos.
Marina Lobato Martins et al.	2016		Mutaciones virales	Identificación de mutaciones virales en pacientes con TSP.	Potencial impacto en la patogenicidad y respuesta al tratamiento.	Ayuda en la personalización de terapias.	Diagnóstico y seguimiento de pacientes.	Mejora la eficacia de los tratamientos.

Marina Lobato Martins et al.	2016		Variabilidad de carga viral	Evaluación de la variabilidad de la carga viral de HTLV-1	Importancia en portadores asintomáticos y pacientes con enfermedades relacionadas con HTLV-1	Ayuda en la predicción de la progresión de la enfermedad.	Monitoreo a largo plazo de portadores y pacientes.	Identificar factores de riesgo y pronóstico.
Título: Firma inmunológica de los diferentes estadios clínicos de la infección por HTLV-1: establecimiento de biomarcadores séricos para la			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

morbilidad de la enfermedad asociada al HTLV-1								
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Starling et al.	2016	Perú	Carga proviral	Carga viral del HTLV-1 en el genoma del hospedero.	Importante para evaluar la replicación viral y la carga del virus en el organismo.	Permite monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.	Útil en el seguimiento clínico de pacientes con HTLV-1	Ayuda a comprender la relación entre la carga viral y la severidad de la enfermedad.

Starling et al.	2016	Perú	Carga viral y expansión clonal en transmisión vertical.	Evaluación de la carga viral y la expansión clonal en niños infectados verticalmente.	Importante para comprender la transmisión y evolución de la infección por HTLV-1.	Permite estudiar la progresión de la enfermedad desde edades tempranas.	Útil para identificar factores de riesgo en la transmisión vertical y el desarrollo de enfermedades asociadas.	Contribuye al conocimiento de la historia natural de la infección y su impacto en la salud infantil.
Título: Tax y semaforina 4D liberados por linfocitos infectados con el virus linfotrópico humano tipo 1 y su			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

efecto sobre el crecimiento de las neuritas								
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Quintremil et al.	2015	Chile	Proteína Tax	Alterar vías intracelulares relacionadas con la dinámica del citoesqueleto axonal.	Alta	Identificación de la patogénesis de TSP	Potencial como diana terapéutica.	Contribuye a la comprensión de la neurodegeneración en TSP

Título: Secreción de Tax a partir de células mononucleares de sangre periférica y detección de tax en plasma de pacientes con TSP asociada al HTLV-1 y portadores asintomáticos			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Medina et al.	2016	Colombia	Proteína Tax y Tax mRNA	Secreción de Tax desde PBMCs.	Alta en TSP.	Distinguir entre pacientes	Diagnóstico diferencial.	Identificación de pacientes con

						y portadores asintomáticos.		mayor riesgo de desarrollar TSP.
Medina et al.	2016	Colombia	Tax en plasma	Secreción de Tax en plasma.	Indica actividad viral en vivo	Potencial biomarcador para seguimiento.	Monitoreo clínico.	Seguimiento de la progresión de la enfermedad.
Medina et al.	2016	Colombia	Tax en exosomas	Liberación de Tax en exosomas.	Asociado a producción de exosomas.	Posible mecanismo de propagación viral.	Mecanismo de diseminación.	Contribución a la patogénesis y desarrollo de TSP

Medina et al.	2016	Colombia	Tax ubiquitinado o	Secreción de Tax ubiquitinado.	Mayor en pacientes con TSP.	Posibles biomarcadores diferenciales.	Diagnóstico y pronóstico.	Identificación de pacientes con mayor gravedad de la enfermedad.
Título: La elevada relación de expresión IFN-γ/IL-10 y la mayor frecuencia de clones infectados por el HTLV-1 persistente se asocian con el desarrollo de TSP asociada a este virus.			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Espíndola et al.	2015	Brasil	Integración del provirus HTLV-1	Patrones de integración del provirus HTLV-1 en células infectadas.	Identificar diferencias en la clonalidad de células infectadas entre pacientes con TSP y portadores asintomáticos.	Ayuda a comprender la dinámica de la infección y la respuesta inmune.	Potencial para predecir la progresión a TSP en portadores asintomáticos.	Proporciona información sobre la persistencia del virus y su relación con la patogénesis de la enfermedad.

Espíndola et al.	2015	Brasil	HBZ de HTLV-1	Expresión de génesis tax y HBZ por células infectadas.	Correlacionar niveles de expresión con la carga proviral y la gravedad de la enfermedad en pacientes con TSP.	Permite identificar marcadores de progresión de la enfermedad.	Potencial como biomarcador para seguimiento clínico y pronóstico.	Contribuye a entender la relación entre la expresión viral y la severidad de la enfermedad.
Título: Características clínicas y de laboratorio de portadores asintomáticos de HTLV-1 y pacientes con TSP asociada a			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

HTLV-1 de la Amazonia brasileña								
Autores	Año	País	Marcador virológico	Función virológica	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	Carga proviral	Asociados con progresión rápida de la enfermedad, aumento de la proliferación y migración de linfocitos	Alta	Pronóstico de la progresión de la enfermedad.	Pronóstico y seguimiento de pacientes.	Ayuda a entender la relación entre carga viral y progresión de la enfermedad.

				infectados por HTLV-1				
Massanobu Takatani et al.	201 6	Perú	Carga viral en LCR	Presencia del virus en el líquido cefalorraquídeo, indicativo de afectación del sistema nervioso central.	Medrada	Confirmación de infección del SNC.	Diagnóstico y seguimiento neurológico.	Permite detectar la presencia del virus en el sistema nervioso central.

En la tabla 7 se muestra una síntesis que engloba los biomarcadores inmunológicos más frecuentes en los estudios de asociación con la infección por HTLV-1. Así como su aporte en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico en pacientes con TSP.

Tabla 7. Síntesis de resultados hallados en la extracción de datos para biomarcadores virológicos dentro de la muestra bibliográfica.

Biomarcador	Tiempo de identificación	Función	Aporte al Diagnóstico	Aporte al Tratamiento	Aporte al Pronóstico
Carga Proviral HTLV-1	Antiguo	Mide ADN viral en células del huésped	Evaluación de la presencia del virus	Determina necesidad de intervención	Mayor carga viral = mayor riesgo de TSP
Factor de Cremallera HBZ	Antiguo	Regula expresión viral y respuesta inmune	Indica actividad viral	Objetivo para terapias antivirales	Correlación con gravedad de la enfermedad
Expresión en el gen Tax	Antiguo	Regula transcripción de genes virales	Indica presencia activa del virus	Objetivo para terapias antivirales	Asociado con progresión de TSP
Proteína Tax (Tax mRNA; Tax en exomas; Tax ubiquitinado; Tax en plasma)	Reciente	Activación de transcripción y modulación inmune	Biomarcador sensible para diagnóstico	Objetivo para inhibir actividad viral	Correlación con actividad de la enfermedad

Carga viral HTLV-1	Reciente	Mide cantidad de virus en plasma	Evaluación de replicación viral	Ajuste del tratamiento	Carga elevada = peor pronóstico
Proteína gp21	Reciente	Participa en entrada del virus a células	Entiende infectividad del virus	Objetivo para bloquear entrada viral	Relacionada con progresión de la enfermedad
ORF-I	Reciente	Regulación de expresión viral	Indica actividad viral	Potencial objetivo para terapias antivirales	Útil para evaluar respuesta inmune

En la tabla 8 se evidencia la extracción de datos sobre los hallazgos obtenidos para las características clínicas expresadas en paciente con TSP en relación a la infección por HTLV-1 en los diferentes estudios de forma global y organizados cronológicamente.

Tabla 8.

Extracción de datos sobre los hallazgos de las características clínicas expresadas en paciente con TSP por la infección de HTLV-1 en la muestra bibliográfica.

Título: Siguiendo las pistas: Utilidad de los biomarcadores de neuroinflamación y	Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación
--	--

neurodegeneración en la investigación de la progresión de la TSP asociada al HTLV-1								
Autores	Año	País	Marcador clínico	Escala	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Souza et al.	2021	Brasil	Espasmos flexores y extensores	IPEC-2	Evalúa la gravedad de los síntomas neurológicos	Ayuda a categorizar la discapacidad en pacientes	Útil para seguimiento clínico	Proporciona información sobre la progresión de la enfermedad

Souza et al.	2021	Brasil	Función cognitiva	Minimental Test	Evalúa la función cognitiva	Identifica posibles déficits cognitivos	Útil para detectar cambios en la cognición	Permite monitorear el impacto de la enfermedad en la función cognitiva
Souza et al.	2021	Brasil	Velocidad de progresión de la enfermedad	-	Divide a los pacientes en categorías de progresión	Ayuda a predecir la evolución de la enfermedad	Facilita la estratificación de pacientes	Permite identificar pacientes con progresión rápida que requieren

								intervención temprana
Título: El bajo nivel de Annexina A1 en pacientes infectados por HTLV-1 es un biomarcador potencial para la progresión clínica y el diagnóstico de TSP asociada a HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Marcador clínico	Escala	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad

Bárbara Brasil Santana et al.	2021	Brasil	Marcadores clínicos tradicionales (dolor lumbar, estreñimiento , debilidad en piernas, reflejos profundos aumentados, trastornos de la vejiga, calambres,	Protocolo de De Castro- Costa et al.	Fundamental es en diagnóstico clínico	Ayuda en la identificació n y seguimiento de pacientes con TSP	Facilita la evaluación clínica y el monitoreo de la enfermedad	-
-------------------------------------	------	--------	--	--	--	---	---	---

			signo de Babinski).					
Título: Actualización sobre la TSP asociada al virus de la leucemia de células T humanas de tipo I (HTLV-1), centrada en los biomarcadores clínicos y de laboratorio.			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Marcador clínico	Escala	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad

Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	Escala de Osame	Escala clínica que evalúa la severidad de la mielopatía asociada a HTLV-1	Importante para la clasificación y seguimiento de pacientes con TSP	Ayuda en la estratificación de pacientes y seguimiento de la progresión de la enfermedad	Ampliamente utilizada en la evaluación clínica de pacientes con TSP	Contribuye a la comprensión de la evolución clínica de la enfermedad
Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	Escala EDSS	Escala ampliada del estado de	Permite medir la discapacidad en pacientes	Facilita el monitoreo de la discapacidad	Útil en la evaluación de la discapacidad	Ayuda a establecer la progresión de la

				discapacidades	con enfermedades neurológicas, incluyendo TSP	a lo largo del tiempo.	en pacientes con TSP	enfermedad y la respuesta al tratamiento.
Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	Escala de Lima	Escala clínica para evaluar la progresión subaguda de TSP	Ayuda a identificar pacientes con una progresión más rápida	Permite una intervención temprana en pacientes con progresión subaguda.	Aplicable en la identificación de pacientes con mayor riesgo de	Contribuye a la detección precoz de casos graves de TSP.

					de la enfermedad.		deterioro rápido.	
Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	Escala de Martin	Escala clínica para evaluar la discapacidad en pacientes con TSP	Importante para la evaluación de la discapacidad y la calidad de vida de los pacientes.	Facilita la comparación de la discapacidad entre diferentes pacientes.	Útil en la planificación de intervenciones terapéuticas y de rehabilitación	Contribuye a mejorar la atención integral de los pacientes con TSP.
Junji Yamauchi et al.	2020	Japón	Escala de Coler-Reilly	Escala clínica para	Ayuda a identificar la	Permite una evaluación	Aplicable en el monitoreo	Contribuye a la

				evaluar la discapacidad y la calidad de vida en pacientes con TSP	progresión de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida.	integral de la discapacidad y la calidad de vida.	a largo plazo de pacientes con TSP	comprensión de la evolución clínica y funcional de la enfermedad.
Título: Prosultiamina para el tratamiento de la disfunción del tracto urinario inferior acompañada de TSP asociada al HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Marcador clínico	Escala	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de

								la enfermedad
<p>Apoliano, Assone, da Silva, Corral, de Olivera, Fonseca, Duarte, Tang, Casseb</p>	2019	Brasil	<p>Escala de discapacidad motriz.</p>	-	<p>Evaluación de la discapacidad motora en pacientes con TSP</p>	<p>Ayuda a medir la progresión de la paraparesia espástica tropical</p>	<p>Útil para monitorear la evolución de la enfermedad neurológica</p>	<p>Aplicable en la valoración clínica de pacientes con TSP</p>
<p>Apoliano, Assone, da Silva, Corral,</p>	2019	Brasil	<p>Escala de Calidad de Vida (QoL)</p>	-	<p>Evaluación subjetiva de la calidad de</p>	<p>Permite conocer el impacto de la</p>	<p>Ayuda a personalizar el</p>	<p>Aplicable en la evaluación integral de</p>

de Olivera, Fonseca, Duarte, Tang, Casseb					vida en pacientes con TSP	enfermedad en la percepción de calidad de vida	tratamiento y seguimiento de los pacientes	pacientes con TSP
Título: Protocolos basados en citometría de flujo para evaluar la reactividad anti-MT-2 IgG1: Manejo de datos de alta dimensión para definir predictores para el seguimiento clínico de la infección por HTLV-1.			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Marcador clínico	Escala	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de

								la enfermedad
Jordana Graziela Coelho- dos.Reis	2017	México	Dolor lumbar	No especificada	Alta	Identificación temprana de síntomas neurológicos	En pacientes con HTLV-1 para alertar sobre posibles complicaciones neurológicas	Ayuda en el diagnóstico precoz de TSP
Jordana Graziela	2017	México	Escala de Osame	Escala clínica para TSP	Alta	Diagnóstico y	Ampliamente utilizada en la evaluación	Establece criterios diagnósticos

Coelho- dos.Reis						seguimiento de TSP	clínica de pacientes con TSP	y de seguimiento específicos para la enfermedad
Título: Localización citoplasmática de la proteína HBZ de HTLV-1: Un biomarcador de la TSP asociada al HTLV-1			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Marcador clínico	Escala	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad

Baratella et al.	2017	USA	Escala EDSS	Escala de Discapacidad de Kurtzke	Evalúa discapacidad neurológica	Ayuda en la evaluación de la discapacidad en TSP	Ampliamente utilizada en enfermedades neurológicas	Proporciona una medida objetiva de la discapacidad neurológica en pacientes con TSP
Baratella et al.	2017	USA	Escala Osame	-	Clasifica la gravedad de la enfermedad	Facilita la estratificación de la severidad de TSP	Específica para TSP	Permite una evaluación rápida y efectiva de la gravedad de

								la enfermedad
Baratella et al.	2017	USA	Escala de Ashizawa	No especificada	Evalúa la discapacidad motora	Permite medir la progresión de la TSP	Específica para TSP	Ayuda en el seguimiento y tratamiento de la enfermedad
Título: Seguimiento a largo plazo de la carga proviral de HTLV-1 en portadores asintomáticos y en casos incidentes de TSP: ¿cuál es su relevancia como marcador pronóstico de enfermedad neurológica?			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

Autores	Año	País	Marcador clínico	Escala	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Marina Lobato Martins et al.	2016	Brasil	Uveítis	Precedente Enfermedad de Graves	Identifica pacientes con HTLV-1 uveítis	Ayuda en el diagnóstico y manejo de la enfermedad	En pacientes con HTLV-1 uveítis y enfermedad de Graves	Contribuye al entendimiento de la relación entre HTLV-1 y enfermedad

								s autoinmunes
Marina Lobato Martins et al.	2016	Brasil	Dermatitis Infecciosa y Lesiones Cutáneas	Evaluación Clínica	Asociadas con HTLV-1	Ayuda en el diagnóstico de infecciones cutáneas en portadores de HTLV-1	En pacientes con lesiones cutáneas y dermatitis infecciosa	Contribuye a la identificació n temprana de manifestacio nes cutáneas de HTLV-1
Marina Lobato Martins	2016	Brasil	Miopatía Inflamatoria	Evaluación Clínica	Asociada con HTLV-1	Ayuda en el diagnóstico y manejo de la	En pacientes con miopatía inflamatoria	Contribuye al tratamiento

et al.						miopatía inflamatoria	y sospecha de HTLV-1	de las complicacio nes musculares asociadas con HTLV-1
Marina Lobato Martins et al.	2016	Brasil	Artritis	Evaluación Clínica	Asociada con HTLV-1	Ayuda en el diagnóstico y manejo de la artritis	En pacientes con artritis y sospecha de HTLV-1	Contribuye al tratamiento de la artritis relacionada con HTLV-1

Marina Lobato Martins et al.	2016	Brasil	Enfermedad Pulmonar Asociada con HTLV-1	Evaluación Clínica	Asociada con HTLV-1	Ayuda en el diagnóstico y manejo de la enfermedad pulmonar	En pacientes con enfermedad pulmonar y seropositivos para HTLV- 1	Contribuye al tratamiento de complicacio nes pulmonares en portadores de HTLV-1
Título: Tax y semaforina 4D liberados por linfocitos infectados por HTLV-1 y su efecto sobre el crecimiento de las neuritas			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					

Autores	Año	País	Marcador clínico	Escala	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad
Quintremil et al.	2015	Chile	Marcha Espástica	Escala de Ashworth	Predictor de severidad de la paraparesia espástica tropical	Permite evaluar el grado de espasticidad muscular	Útil en el monitoreo de la progresión de la enfermedad	Ayuda a determinar la efectividad de los tratamientos para mejorar la marcha
Quintremil et al.	2015	Chile	Dolor Neuropático	Escala Visual	Indicador de la presencia	Facilita la medición	Aplicable en la evaluación	Contribuye a mejorar la

				Analógica (EVA)	de dolor neuropático en pacientes	subjetiva del dolor	del manejo del dolor en TSP	calidad de vida de los pacientes al controlar el dolor
Quintremil et al.	2015	Chile	Debilidad Muscular	Escala de evaluación de la fuerza muscular	Asociado con la progresión de la enfermedad	Permite cuantificar la fuerza muscular	Útil en la identificación de pacientes con mayor riesgo de tetraparesia	Ayuda a diseñar estrategias de rehabilitación específicas

Quintremil et al.	2015	Chile	Espasticidad Muscular	Escala de espasticidad de Ashworth modificada	Indicador de la rigidez muscular en pacientes con TSP	Facilita la evaluación clínica de la espasticidad	Aplicable en la selección de terapias para reducir la espasticidad	Contribuye a mejorar la movilidad y funcionalidad de los pacientes
Quintremil et al.	2015	Chile	Incontinencia Urinaria	Escala de Incontinencia Urinaria (ICIQ-SF)	Manifestación común en etapas avanzadas de la enfermedad	Permite evaluar la severidad de la incontinencia	Útil en el manejo de síntomas urinarios en pacientes con TSP	Ayuda a prevenir complicaciones asociadas a la

								incontinencia
Título: Características clínicas y de laboratorio de portadores asintomáticos de HTLV-1 y pacientes con TSP asociada a HTLV-1 de la Amazonia brasileña			Hallazgos claves encontrados en la muestra bibliográfica que se relacionan con las preguntas de investigación					
Autores	Año	País	Marcador clínico	Escala	Relevancia	Utilidad	Aplicabilidad	Aporte al desarrollo de la enfermedad

Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	Espasticidad	No especificada	Síntoma característico de TSP	Ayuda en el diagnóstico diferencial	Aplicable en la evaluación clínica de pacientes	Contribuye a la identificación de la enfermedad
Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	Paraparesia	No especificada	Principal manifestación motora de TSP	Facilita el seguimiento de la progresión de la enfermedad	Útil para monitorear la evolución clínica	Importante para el diagnóstico y manejo de la enfermedad

Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	Trastornos Vesicales	No especificada	Común en TSP	Ayuda en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad	Aplicable en la evaluación de la afectación neurológica	Contribuye a la comprensión de las complicaciones de la enfermedad
Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	Alteraciones Sensoriales	No especificada	Presentes en TSP	Facilita la identificación de la enfermedad	Útil para evaluar la afectación neurológica	Importante para el manejo clínico de los pacientes

Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	Dolor Neuropático	No especificada	Manifestación común en TSP	Ayuda en el manejo del dolor en estos pacientes	Aplicable en el tratamiento sintomático	Contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes
Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	Debilidad Muscular	No especificada	Presente en TSP	Facilita la evaluación de la progresión de la enfermedad	Aplicable en la monitorización de la fuerza muscular	Importante para el manejo terapéutico de la enfermedad

Massanobu Takatani et al.	2016	Perú	Incontinencia Urinaria	No especificada	Asociada con TSP	Importante para evaluar la afectación del sistema nervioso	Útil en el seguimiento de la enfermedad	Contribuye a la identificación de complicaciones neurológicas
---------------------------	------	------	------------------------	-----------------	------------------	--	---	---

En la tabla 9 se muestra una síntesis que engloba las características clínicas más frecuentes en los estudios de asociación con la infección por HTLV-1. Así como su aporte en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico en pacientes con TSP.

Tabla 9. Síntesis de resultados hallados en la extracción de datos para las características clínicas dentro de la muestra bibliográfica.

Característica Clínica	Tiempo de identificación	Función	Aporte al Diagnóstico	Aporte al Tratamiento	Aporte al Pronóstico
Marcha Espástica	Antiguo	Indica rigidez y debilidad en extremidades	Indicador clave de TSP	Terapia física para mejorar la marcha	Progresión de la debilidad

Paraparesia	Antiguo	Debilidad en extremidades inferiores	Indicador clave de TSP	Rehabilitación para fortalecer músculos	Evaluación de la severidad
Debilidad Muscular	Antiguo	Pérdida de fuerza	Diagnóstico de TSP	Manejo de síntomas	Progresión de la enfermedad
Espasticidad Muscular	Antiguo	Aumento del tono muscular	Indicador de daño neurológico	Tratamientos para reducir la espasticidad	Evaluación de la respuesta al tratamiento
Uveítis	Reciente	Inflamación ocular	Relación con HTLV-1	Tratamiento oftalmológico	Impacto en la calidad de vida
Miopatía Inflamatoria	Reciente	Inflamación muscular	Relación con HTLV-1 Diagnóstico diferencial	Manejo de la inflamación	Progresión de la debilidad muscular
Artritis	Reciente	Inflamación articular	Relación con HTLV-1	Tratamiento antiinflamatorio	Impacto en la movilidad
Enfermedad Pulmonar	Reciente	Problemas respiratorios	Relación con HTLV-1 Indicador de complicaciones	Manejo respiratorio	Progresión de la enfermedad pulmonar
Dermatitis Infecciosa	Reciente	Inflamación de la piel	Relación con HTLV-1 Indicador de infección	Tratamiento dermatológico	Impacto en la calidad de vida

En la tabla 10 se muestra una síntesis que engloba las escalas de evaluación clínica más frecuentes utilizadas en pacientes con TSP en los estudios de asociación con la infección por HTLV-1. Así como su aporte en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con TSP.

Tabla 10. Síntesis de resultados hallados en la extracción de datos para las escalas de evaluación clínica en paciente con TSP dentro de la muestra bibliográfica.

Escala de Evaluación	Función	Utilidad en TSP	Aporte al Diagnóstico TSP	Aporte al Seguimiento TSP
Escala de Discapacidad de Kurtzke (EDSS)	Mide la discapacidad en enfermedades neurológicas	Evaluar la progresión de la discapacidad	Clasifica la severidad de la enfermedad	Monitorea cambios en la discapacidad
Escala de Evaluación de la Espasticidad de Ashworth	Evalúa el tono muscular y la espasticidad	Identificar la presencia y grado de espasticidad	Identifica síntomas neurológicos	Evalúa efectividad de tratamientos
Escala de Calidad de Vida (EQ-5D)	Mide la calidad de vida relacionada con la salud	Proporciona visión general del bienestar	Entiende el impacto de la enfermedad	Evalúa cambios en la calidad de vida
Escala de Evaluación de la Fatiga (FSS)	Mide la fatiga y su impacto en la vida diaria	Identifica niveles de fatiga	Evalúa síntomas asociados a la TSP	Monitorea la fatiga a lo largo del tratamiento
Escala de Evaluación de la Función Motora (FMA)	Evalúa la función motora en pacientes con discapacidades	Proporciona información sobre capacidad funcional	Identifica limitaciones motoras	Evalúa progresión de la función motora

IV. DISCUSIÓN

Para comprender la relación entre las características clínicas y los biomarcadores virológicos e inmunológicos en pacientes con TSP asociada con la infección por HTLV-1 es importante considerar que estos marcadores clínicos, así como los síntomas específicos de la TSP, junto con la escala de evaluación proporcionan información crucial para el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

La revisión de la literatura encontró varios biomarcadores inmunológicos y virológicos relacionados con los pacientes con TSP asociado con HTLV-1. La presencia de marcadores inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo, la respuesta inmunitaria específica contra las proteínas virales y la relación entre la carga proviral y la gravedad de la enfermedad son algunos de los hallazgos más notables en este estudio que identifico su relación expresada en las diferentes tablas expuesta en los resultados del presente estudio.

Esta conexión es importante porque brindan información esencial para comprender la fisiopatología de la TSP asociada con HTLV-1. Los biomarcadores que se descubren pueden ayudar en el diagnóstico temprano, el pronóstico de la enfermedad y el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Además, ayudan a aclarar la compleja interacción entre el virus HTLV-1 y el sistema inmunitario que contribuye al desarrollo de la TSP.

Los resultados de este estudio se alinean con estudios anteriores que han destacado el valor de los biomarcadores para evaluar enfermedades neuroinmunológicas como la TSP. Se refuerza la noción de que la combinación de biomarcadores inmunológicos y virológicos puede

proporcionar una comprensión completa de la enfermedad y su evolución, ampliando el conocimiento científico existente. Además, es importante reconocer que las revisiones bibliográficas se basan en investigaciones publicadas anteriormente, lo que puede reducir la calidad y la disponibilidad de la información. Además, la heterogeneidad de los estudios incluidos puede dificultar la comparación directa de los resultados y la extrapolación de los resultados a diferentes poblaciones, lo que representa una limitación importante a tener en cuenta. Así como la variabilidad en la respuesta inmune de los pacientes, el impacto de factores genéticos o ambientales, o la necesidad de investigaciones adicionales para validar ciertos biomarcadores. Estos hallazgos imprevistos tienen el potencial de abrir nuevas áreas de investigación y desarrollar nuevas hipótesis en ese sentido el realizar estudios longitudinales que evalúen la evolución de los biomarcadores a lo largo del tiempo y en diferentes etapas de la enfermedad para avanzar en el conocimiento sobre la TSP asociada a HTLV-1 es una opción muy viable. Asimismo, es fundamental investigar la utilidad práctica de estos biomarcadores, para poder explorar nuevas soluciones terapéuticas basadas en los mecanismos inmunológicos involucrados en la enfermedad.

V. CONCLUSIÓN

El presente estudio proporciona un análisis detallado de las características clínicas y biomarcadores tanto inmunológicos como virológicos de la infección por HTLV-1 en pacientes con TSP, destacando la importancia de estos hallazgos para mejorar la comprensión de la fisiopatología ligada a la inmunología de la enfermedad. Sin embargo, para superar las limitaciones identificadas y profundizar en la comprensión de esta compleja enfermedad neuroinmunológica, se requiere continuar con la investigación. Esto podría tener un impacto significativo en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de la TSP asociada a HTLV-1.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza F dos S, Freitas NL, Gomes YCP, Torres RC, Echevarria-Lima J, Silva-Filho IL da, et al. Following the Clues: Usefulness of Biomarkers of Neuroinflammation and Neurodegeneration in the Investigation of HTLV-1-Associated Myelopathy Progression. *Front Immunol.* 2021 Oct 26;12.
2. Keikha M, Ghazvini K, Eslami M, Yousefi B, Casseb J, Yousefi M, et al. Molecular targeting of PD-1 signaling pathway as a novel therapeutic approach in HTLV-1 infection. Vol. 144, *Microbial Pathogenesis.* Academic Press; 2020.
3. Gessain Antoine, Cassar Olivier, European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. ECDC; 2015.
4. Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. Vol. 218, *Pharmacology and Therapeutics.* Elsevier Inc.; 2021.
5. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Piccinini V, et al. Human T-lymphotropic virus and transfusion safety: Does one size fit all? *Transfusion (Paris).* 2016 Jan 1;56(1):249–60.

6. Takatani M, Crispim ME, Fraiji N, Stefani MMA, Kiesslich D. Clinical and laboratory features of HTLV-I asymptomatic carriers and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from the Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59.
7. Santana BB, Queiroz MAF, Cerveira RA, Rodrigues CM, da Silva Graça Amoras E, da Costa CA, et al. Low Annexin A1 level in HTLV-1 infected patients is a potential biomarker for the clinical progression and diagnosis of HAM/TSP. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 1;21(1).
8. Benencio P, Fraile Gonzalez SA, Ducasa N, Page K, Berini CA, Biglione MM. HLA-B*35 as a new marker for susceptibility to human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in patients living in Argentina. *Retrovirology*. 2020 Sep 3;17(1).
9. Takenouchi N, Tanaka M, Sato T, Yao J, Fujisawa J ichi, Izumo S, et al. Expression of TSLC1 in patients with HAM/TSP. *J Neurovirol*. 2020 Jun 1;26(3):404–14.
10. Apoliano CF, Assone T, Maciel Da Silva BC, Andretta Corral M, De Oliveira ACP, Fonseca LAM, et al. Interferon- γ Secretion Enzyme-Linked Immunospot Assay Determined among Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Infected Subjects: A Potential Laboratory Marker for Early HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Diagnosis. Vol. 36, *AIDS Research and Human Retroviruses*. Mary Ann Liebert Inc.; 2020. p. 6–7.

11. Coelho-dos-Reis JG, Peruhype-Magalhães V, Pascoal-Xavier MA, de Souza Gomes M, do Amaral LR, Cardoso LM, et al. Flow cytometric-based protocols for assessing anti-MT-2 IgG1 reactivity: High-dimensional data handling to define predictors for clinical follow-up of Human T-cell Leukemia virus type-1 infection. *J Immunol Methods*. 2017 May 1;444:36–46.
12. Baratella M, Forlani G, Raval GU, Tedeschi A, Gout O, Gessain A, et al. Cytoplasmic Localization of HTLV-1 HBZ Protein: A Biomarker of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jan 17;11(1).
13. Quintremil S, Alberti C, Rivera M, Medina F, Puente J, Cartier L, et al. Tax and Semaphorin 4D Released from Lymphocytes Infected with Human Lymphotropic Virus Type 1 and Their Effect on Neurite Growth. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016 Jan 1;32(1):68–79.
14. Espíndola OM, Oliveira LC, Ferreira PMS, Leite ACCB, Lima MASD, Andrada-Serpa MJ. High IFN- γ /IL-10 expression ratio and increased frequency of persistent human T-cell lymphotropic virus type 1-infected clones are associated with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis development. *Intervirology*. 2015 May 28;58(2):106–14.
15. Medina F, Quintremil S, Alberti C, Godoy F, Pando ME, Bustamante A, et al. Tax secretion from peripheral blood mononuclear cells and tax detection in plasma of patients with human T-lymphotropic virus-type 1-

associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and asymptomatic carriers. *J Med Virol.* 2016 Mar 1;88(3):521–31.

16. Takeda R, Ishigaki T, Ohno N, Yokoyama K, Kawamata T, Fukuyama T, et al. Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient. *Int J Hematol.* 2020 Jun 1;111(6):891–6.

17. Starling ALB, Coelho-Dos-Reis JGA, Peruhype-Magalhães V, Pascoal-Xavier MA, Gonçalves DU, Béla SR, et al. Immunological signature of the different clinical stages of the HTLV-1 infection: Establishing serum biomarkers for HTLV-1-associated disease morbidity. *Biomarkers.* 2015 Oct 3;20(6–7):502–12.

18. Martins ML, Guimarães JC, Ribas JG, Romanelli LCF, de Freitas Carneiro-Proietti AB. Long-term follow-up of HTLV-1 proviral load in asymptomatic carriers and in incident cases of HAM/TSP: ¿what is its relevance as a prognostic marker for neurologic disease? *J Neurovirol.* 2017 feb 1;23(1):125–33.

19. Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H. Prosultiamine for treatment of lower urinary tract dysfunction accompanied by human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *International Journal of Urology.* 2018 Jan 1;25(1):54–60.