

Lima, diciembre de 2021

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 09-2021

Uso de fórmula láctea para prevención de transmisión de la infección de HTLV-1 materno-infantil



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Uso de fórmula láctea para prevención de transmisión de la infección de HTLV-1 materno-infantil

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2021

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dr. Ericson Gutiérrez Ingunza
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generada a solicitud de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B (ESPC ITS, VIH/SIDA y HB)

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Maria Calderon¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Uso de formula láctea para prevención de transmisión de la infección de HTLV-1 materno infantil. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2021. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 09-2021.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. OBJETIVO.....	14
III. METODOLOGIA.....	14
IV. RESULTADOS	16
V. CONCLUSIONES.....	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS	22

MENSAJES CLAVE

- El virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), se clasifica dentro de la familia Retroviridae debido a su estructura genómica, y está catalogado como un oncovirus por su patogenicidad. Se ha estimado que la tasa de transmisión vertical en el país varía entre de 6 y 18% en el caso de madres portadoras asintomáticas y llega a alcanzar un 31% en el caso de madres con coinfección con estrongiloidiasis. Una de las principales rutas de transmisión del virus es la lactancia materna
- Se postula que un método para reducir la transmisión del virus HTLV-1 materno fetal sería acortar o evitar la lactancia materna e introducir una posible complementación con fórmula láctea.
- Se identificaron dos revisiones sistemáticas y dos estudios observacionales. Si bien se identificaron otros estudios observacionales, se dio prioridad a los de contexto peruano y más recientes. No se identificó guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia con respecto a la fórmula láctea para la prevención de infección materno-infantil por HTLV-1 es escasa. Sin embargo, existen dos revisiones sistemáticas recientes que abordan el tema, incluyendo formas de lactancia con periodos cortos para evitar la transmisión. Una RS evidencia que la lactancia exclusiva de más de 6 meses en comparación al uso de biberón incrementa altamente la tasa de transmisión de HTLV-1 y también demuestra evidencia que apoya que la lactancia exclusiva hasta 6 meses en comparación al uso de biberón no incrementa la tasa de transmisión de la infección por HTLV-1.
- Otra RS, que incluye otros estudios de contexto japonés, no mostró diferencias estadísticas en el riesgo de transmisión materno-infantil entre lactancia materna por corto plazo ≤ 3 meses y alimentación con fórmula exclusiva, pero el riesgo de transmisión materno infantil aumentó significativamente en lactancia materna por corto plazo ≤ 6 meses.
- Estudios observacionales de contexto peruano, reivindican la exposición a lactancia materna como un factor de riesgo que aumenta la transmisión materno-infantil de HTLV-1.
- No se encontraron guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitario o evaluaciones económicas.

- La evidencia muestra una clara asociación de transmisión de HTLV-1 a través de la leche materna por lo que medidas para evitar esta exposición son claves. Si bien no existen guías de práctica clínica en sitios gubernamentales, se ha encontrado que es una práctica recomendada el evitar la lactancia materna de mujeres infectadas con HTLV-1 en países como Japón. En caso de acortar el periodo de lactancia materna, la evidencia no es concluyente con respecto al tiempo y la efectividad de esta práctica.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B (ESPC ITS, VIH/SIDA y HB)

a. Cuadro clínico

El virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), se clasifica dentro de la familia Retroviridae debido a su estructura genómica, y está catalogado como un oncovirus por su patogenicidad. Se ha estimado que la tasa de transmisión vertical en el país varía entre de 6 y 18% en el caso de madres portadoras asintomáticas y llega a alcanzar un 31% en el caso de madres con coinfección con estrongiloidiasis.

En Perú, las principales vías de transmisión del HTLV-1 son la lactancia materna prolongada, las relaciones sexuales y las transfusiones sanguíneas. En otros países, el intercambio de agujas y jeringas entre usuarios de drogas endovenosas representa otra vía de transmisión

Tecnología sanitaria

Se encuentra literatura dividida que recomienda decisiones basadas en la realidad socio-económica de cada país con respecto a las recomendaciones de lactancia materna para prevención de HTLV-1. Ha sido demostrado que es el periodo de lactancia materna donde ocurre la mayoría de contagio donde el virus entra por vía oral. La exposición a la lactancia por un periodo mayor a 6 meses (lactancia materna prolongada) y una alta carga viral en la leche materna se consideran factores de riesgo para la transmisión. Se postula que un método para reducir la transmisión del virus HTLV-1 materno fetal sería acortar o evitar la lactancia materna e introducir una posible complementación con fórmula láctea.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de usar fórmula láctea para prevención de transmisión de la infección de HTLV-1 materno-infantil.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se identificaron dos revisiones sistemáticas y dos estudios observacionales. Si bien se identificaron otros estudios observacionales, se dio prioridad a los de contexto peruano y más recientes. No se identificó guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

En el año 2018, una RS buscó evaluar diferencias en tasas de infección por HTLV-1 en bebés que recibieron lactancia materna y alimentados con biberón. Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: MEDLINE, SID, Magiran y Cochrane Library. Finalmente se seleccionaron 7 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad. El odds ratio (OR) y diferencia de riesgo (DR acumulado de la transmisión de HTLV-1 en el grupo de lactantes por más de 6 meses en comparación al grupo de alimentados con biberón fue [OR = 3,48; IC 95%: 1,58-7,64 ; P = 0.0020, Cochran's Q = 27,7, P = 0,0010, y I² = 67,5%] y (DR = 17,1%, IC 95%: 7,5%-26,7%, P < 0,0001; Cochran's Q = 106; P < 0,0001 y I² = 91.5%). Lo cual apoya la evidencia que la lactancia exclusiva de más de 6 meses en comparación al uso de biberón incrementa altamente la tasa de transmisión de HTLV-1. También demuestra evidencia que apoya que la lactancia exclusiva hasta 6 meses en comparación al uso de biberón no incrementa la tasa de transmisión de la infección por HTLV-1 (OR acumulado= 0,912, IC 95%: 0,45-1,80; OR:3,83, IC 95%: 1,80-8,10, respectivamente). Los análisis sub grupo con respecto a la duración de la lactancia (<6 meses versus >6 meses) donde se demostró que un periodo corto de lactancia (menor de 6 meses) no incrementó el riesgo de infección vertical por HTLV-1 y que más de 6 meses de lactancia incrementó significativamente el riesgo de infección por HTLV-1.

Otra RS publicada en el año 2021 tuvo como objetivo estimar el riesgo relativo combinado de la transmisión materno-infantil de HTLV-1 en lactancia materna por corto plazo, alimentación con leche materna congelada y descongelada en comparación con alimentación con fórmula exclusiva. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, CINAHL, la base de datos Cochrane, EMBASE y bases de datos japonesas hasta septiembre de 2018. Se identificaron 10 estudios publicados y el informe de un estudio de cohorte nacional japonés reciente. Los riesgos relativos combinados de lactancia materna por corto plazo ≤ 3 meses, lactancia materna por corto plazo ≤ 6 meses y alimentación con leche materna congelada y descongelada en comparación con alimentación con fórmula exclusiva fueron 0,72 (IC 95 %: 0,30–1,77; p = 0,48; I²=31%), 2,91 (IC del 95 %: 1,69–5,03; p = 0,0001; I²=0%) y 1,14 (IC 95%: 0,20-6,50; p = 0,88; I²=27%), respectivamente. Este metanálisis no mostró diferencias estadísticas en el riesgo de transmisión materno infantil entre lactancia materna por corto plazo ≤ 3 meses y alimentación con fórmula exclusiva, pero el riesgo de transmisión materno infantil aumentó significativamente en lactancia materna por corto plazo ≤ 6 meses.

En el año 2010, Gotuzzo et al. publicó un artículo de revisión sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en Perú. Se mencionó evidencia de estudios observacionales de 343 hijos de madres infectadas donde se encontró que la frecuencia del HTLV-1 entre los hijos que habían recibido lactancia por menos de seis meses era mucho menor (4%) que entre los hijos que habían sido lactados por más tiempo (hasta 33% entre personas que habían recibido leche materna por más de dos años). Otro estudio incluyó archivos de mujeres positivas para HTLV-1 y sus hijos que habían sido testeados para infección por HTLV-1 en un hospital público de Perú de 1989 al 2003. En el análisis de regresión logística múltiple, se encontraron 3 factores significativamente asociados con HTLV-1: (a) duración de la lactancia (OR= 15,1; [IC95% 4,2-54,1] para 12 a 24 meses versus menos de 6 meses de lactancia) (b) condición clínica de la madre (OR = 8,3 [IC95% 1,0-65,3] para HAM/TSP y OR = 11,5 [IC95% 1,4-98,4] para strongiloidiasis en comparación con niños de madres asintomáticas); e historia de transfusión (OR = 5,5 [IC95% 2,0-15,2]). Para nuestra revisión es relevante mencionar que el riesgo de transmisión para los bebés que lactaron de 6 a 12 meses fue 5,7 veces más con respecto a los que lactaron menos de 6 meses, 15,1 veces para los que lactaron de 12 a 24 meses y 18,8 veces para los que lactaron más de 24 meses.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a la fórmula láctea para la prevención de infección materno-infantil por HTLV-1 es escasa. Sin embargo, existen dos revisiones sistemáticas recientes que abordan el tema, incluyendo formas de lactancia con periodos cortos para evitar la transmisión. Una RS evidencia que la lactancia exclusiva de más de 6 meses en comparación al uso de biberón incrementa altamente la tasa de transmisión de HTLV-1 y también demuestra evidencia que apoya que la lactancia exclusiva hasta 6 meses en comparación al uso de biberón no incrementa la tasa de transmisión de la infección por HTLV-1. Otra RS, que incluye otros estudios de contexto japonés, no mostró diferencias estadísticas en el riesgo de transmisión materno-infantil entre lactancia materna por corto plazo ≤ 3 meses y alimentación con fórmula exclusiva, pero el riesgo de transmisión materno infantil aumentó significativamente en lactancia materna por corto plazo ≤ 6 meses. Estudios observacionales de contexto peruano, reivindican la exposición a lactancia materna como un factor de riesgo que aumenta la transmisión materno-infantil de HTLV-1. No se encontraron guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria o evaluaciones económicas.

La evidencia muestra una clara asociación de transmisión de HTLV-1 a través de la leche materna por lo que medidas para evitar esta exposición son claves. Si bien no existen guías de práctica clínica en sitios gubernamentales, se ha encontrado que es una práctica recomendada el evitar la lactancia materna de mujeres infectadas con HTLV-1 en países como Japón. En caso de acortar el periodo de lactancia materna, la evidencia no es concluyente con respecto al tiempo y la efectividad de esta práctica.

PALABRAS CLAVES: HTLV-1, lactancia materna

I. INTRODUCCIÓN

a. Cuadro clínico

El virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), se clasifica dentro de la familia Retroviridae debido a su estructura genómica, y está catalogado como un oncovirus por su patogenicidad. Actualmente la infección por el virus, que aún carece de tratamiento específico, afecta globalmente al menos a 5 a 10 millones de personas y se distribuye por todas las latitudes del mundo incluso países no endémicos, como resultado de la inmigración de portadores procedentes de zonas endémicas y su período de incubación puede abarcar desde años hasta décadas.(1)

En Perú, las principales vías de transmisión del HTLV-1 son la lactancia materna prolongada, las relaciones sexuales y las transfusiones sanguíneas. En otros países, el intercambio de agujas y jeringas entre usuarios de drogas endovenosas representa otra vía de transmisión.(2) La prevalencia de la infección entre donantes de sangre, gestantes y trabajadoras sexuales en varias partes del país varía de 1 a 7%. En áreas endémicas la infección por HTLV-1 tiende a presentarse en grupos familiares y vecinos, característica que se asocia con la transmisión vertical, la cual, a pesar de ser un factor importante, ha sido poco estudiada en nuestro medio. Se ha estimado que la tasa de transmisión vertical en el país varía entre de 6 y 18% en el caso de madres portadoras asintomáticas y llega a alcanzar un 31% en el caso de madres con coinfección con estrongiloidiasis. A comparación de otros países endémicos donde se encontró una tasa de 3,9 a 22%, los cuales principalmente han sido realizados en Jamaica y Japón. (3)

La transmisión materno-infantil causa una infección de por vida. Existe variación regional en la distribución del virus globalmente y aunque la mayoría de los individuos se mantienen asintomáticos, alrededor de un 10% desarrolla una alta morbilidad y mortalidad.(4) La infección en la vida temprana está relacionada con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad como la leucemia/linfoma de células T en adultos que tiene una vida media de supervivencia de 8 meses y la dermatitis infecciosa que ocurre después de la infección neonatal. Aunque la mielopatía por HTLV-1 es más común de contagio en la vida adulta, por transmisión sexual y iatrogénica, aproximadamente 30% de los pacientes obtuvieron la infección a través de la madre. (4)

b. Descripción de la Tecnología:

Fórmula láctea como prevención de transmisión de HTLV-1

Diversos estudios han demostrado que la forma más eficiente de transmisión madre-hijo es la leche materna. La presencia del virus en la leche materna está documentada, así como el hecho de que la transmisión del virus es más frecuente en niños alimentados con leche de madres HTLV-1 seropositivas que en los que reciben lactancia artificial. El niño adquiere la infección al ingerir linfocitos presentes en la leche materna infectados por el virus. Factores como elevados niveles del provirus en las madres

portadoras y sobre todo una lactancia prolongada, contribuyen a aumentar el riesgo de transmisión madre-hijo del HTLV-1. (3) La mayor replicación del virus en la leche materna ha sido relacionada con la presencia de la proteína lactoferrina; en un estudio se ha encontrado que puede inducir la replicación de HTLV-1, activando la transcripción del promotor LTR HTLV-1, mecanismo que al parecer es específico para el HTLV-1, pues no se ha observado lo mismo para el VIH. (5) Además, se ha demostrado que la prostaglandina E2 (PGE2) y el factor de crecimiento β (TGF- β), son abundantes en la leche materna y podrían activar la región facilitadora para la replicación de HTLV-1 en los linfocitos. (4)

Todos los bebés nacidos de madres infectadas con HTLV-1 tendrían anticuerpos contra el mismo al nacimiento. Estos anticuerpos disminuyen exponencialmente en los primeros 3-6 meses de vida y la mayoría de bebés son seronegativos a los 6-9 meses. A los 12 meses ya no se detectan anticuerpos maternos anti-HTLV-1 en casi todos los niños (98.4%) incluyendo los que después se contagian por lactancia prolongada. Dentro de los infectados, la seroconversión ocurre 6 a 24 meses después del nacimiento con IgG, sin IgM detectable. Así que el riesgo de HTLV-1 incrementa conforme incrementa la duración de la lactancia y los anticuerpos transplacentarios maternos disminuyen. (4)

En el 2011, Alarcón et al. publica un artículo de revisión narrativa sobre la transmisión vertical de HTLV-1 en el Perú. Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos PubMed y LILACS en junio del año 2009. Los hallazgos resaltantes sobre lactancia materna fueron los siguientes: (6) En el 2009, Kendall et al. reportaron que, entre niños peruanos infectados con HTLV-1, el promedio de lactancia fue mayor que el de niños no infectados hijos de madres seropositivas (22,4 meses y 15,5 meses respectivamente), sin embargo, en este estudio, no se menciona un punto de corte a partir del cual se podría recomendar evitar la lactancia materna.(7) En otro estudio nacional de Montano et al., no encontró diferencias significativas entre la media de la duración de la lactancia de los niños seropositivos (21,3 semanas) y los niños seronegativos (20,3 semanas), es importante considerar que este resultado no es concluyente por la falta de potencia del estudio. (8)

Se encuentra literatura dividida que recomienda decisiones basadas en la realidad socio-económica de cada país con respecto a las recomendaciones de lactancia materna para prevención de HTLV-1. Por ejemplo, en lugares de pocos recursos, como Guinea-Bissau, los riesgos de salud de detener la lactancia a los 3-6 meses de vida son mayores que los riesgos causados por la morbilidad y mortalidad del HTLV-1. (9) A pesar de que pueda existir transmisión del virus HTLV-1/2 teóricamente durante el periodo intrauterino o durante el parto, ha sido demostrado que es el periodo de lactancia materna donde ocurre la mayoría de contagio donde el virus entra por vía oral. La exposición a la lactancia por un periodo mayor a 6 meses (lactancia materna prolongada) y una alta carga viral en la leche materna se consideran factores de riesgo para la transmisión. (10) Se postula que un método para reducir la transmisión del

virus HTLV-1 materno fetal sería acortar o evitar la lactancia materna e introducir una posible complementación con fórmula láctea.

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de usar fórmula láctea para prevención de transmisión de la infección de HTLV-1 materno-infantil.

III. METODOLOGIA

a. Formulación de pregunta PICO

Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

Tabla 1: Pregunta PICO

Población	❖ Pacientes puerperas diagnosticadas con HTLV-1
Intervención	❖ Formula lactea
Comparador	❖ Lactancia materna
Outcome/Desenlace	❖ Prevención de infección por HTLV-1 ❖ Mortalidad
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región

b. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que

realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2021 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el Anexo 1.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

c. Selección de estudios

Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (11). Debido a que en búsquedas preliminares se identificó la escasez de ECAs, se decidió incluir estudios observacionales de la tecnología de interés.

Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (12, 13)

d. Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

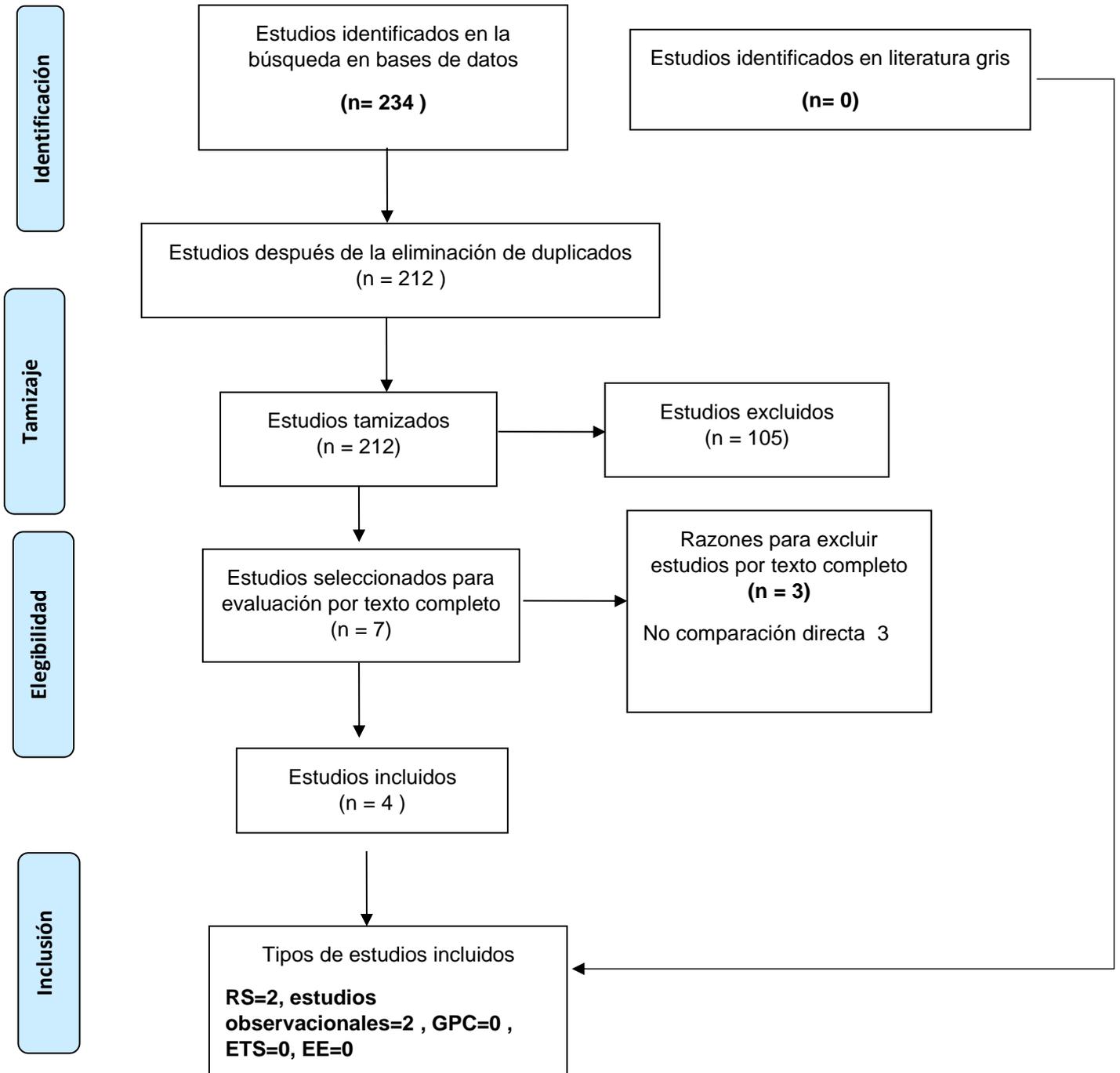
e. Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews). (14) Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron dos RS y dos estudios observacionales. No se encontraron guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria o evaluaciones económicas de la región.

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

REVISIONES SISTEMATICAS

En el año 2018, Boostani et al.(15) Publicaron una RS para evaluar diferencias en tasas de infección por HTLV-1 en bebés que recibieron lactancia materna y alimentados con biberón. Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: MEDLINE, SID, Magiran y Cochrane Library. La estrategia de búsqueda se limitó a artículos en inglés. En el tamizaje inicial se identificaron 254 artículos. Finalmente se seleccionaron 7 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Se utilizó odds ratio (OR) y diferencia de riesgo (DR) de la seropositividad para HTLV-1 en los lactantes comparados con los alimentados con biberón para el mayor tamaño de efecto para el metaanálisis. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para el tamaño de efecto acumulado dentro de los estudios. Se realizó análisis sub-grupo para evaluar el efecto de la lactancia y seguimiento de la positividad de HTLV-1. El OR acumulado y DR acumulado de la transmisión de HTLV-1 en el grupo de lactantes en comparación al grupo de alimentados con biberón fue [OR = 3,48; IC 95%: 1,58-7,64 ; P = 0.0020, Cochran's Q = 27,7, P = 0,0010, y I² = 67,5%] y (DR = 17,1%, IC 95%: 7,5%-26,7%, P < 0,0001; Cochran's Q = 106; P < 0,0001 y I² = 91,5%). Lo cual apoya la evidencia que la lactancia exclusiva de más de 6 meses en comparación al uso de biberón incrementa altamente la tasa de transmisión de HTLV-1. También demuestra evidencia que apoya que la lactancia exclusiva hasta 6 meses en comparación al uso de biberón no incrementa la tasa de transmisión de la infección por HTLV-1 (OR acumulado= 0,912, IC 95%: 0,45-1,80; OR:3,83, IC 95%: 1,80-8,10, respectivamente). Los análisis sub grupo con respecto a la duración de la lactancia (<6 meses versus >6 meses) demostró un OR acumulado de 0,91 (IC 95%: 0,45-1,80) y 3,83 (IC 95%: 1,80-8,10) y un DR acumulado de -0,3% (IC 95%: -3,8%-3,3%) y 11,9% (IC 95%: 6,3%-17,5%), respectivamente. El metaanálisis demostró que un periodo corto de lactancia (menor de 6 meses) no incrementó el riesgo de infección vertical por HTLV-1y que más de 6 meses de lactancia incrementó significativamente el riesgo de infección por HTLV-1. Sin embargo, se demostró que abstenerse de dar lactancia puede disminuir el riesgo de transmisión vertical de HTLV-1.

En el año 2021 Miyazawa et al.(16) Publicaron una revisión sistemática con el objetivo de estimar el riesgo relativo combinado de la transmisión materno-infantil de HTLV-1 en lactancia materna por corto plazo, alimentación con leche materna congelada y descongelada en comparación con alimentación con fórmula exclusiva. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, CINAHL, la base de datos Cochrane, EMBASE y bases de datos japonesas hasta septiembre de 2018. Se identificó 1979 artículos, 10 de los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron en el metanálisis 11 artículos, incluidos estos 10 estudios y el informe de un estudio de cohorte nacional japonés reciente. Los riesgos relativos combinados de lactancia materna por corto plazo ≤ 3 meses, lactancia materna por corto plazo ≤ 6 meses y alimentación con leche materna congelada y descongelada en comparación con alimentación con fórmula exclusiva fueron 0,72 (IC 95 %: 0,30–1,77; p = 0,48; I²=31%), 2,91 (IC del

95 %: 1,69–5,03; $p = 0,0001$; $I^2=0\%$) y 1,14 (IC 95%: 0,20-6,50; $p = 0,88$; $I^2=27\%$), respectivamente. Este metanálisis no mostró diferencias estadísticas en el riesgo de transmisión maternoinfantil entre lactancia materna por corto plazo ≤ 3 meses y alimentación con fórmula exclusiva , pero el riesgo de TMI aumentó significativamente en lactancia materna por corto plazo ≤ 6 meses.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES EN CONTEXTO LOCAL

En el año 2010, Gotuzzo et al. publicó un artículo de revisión sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en Perú. Con respecto a la duración de la lactancia materna y transmisión vertical de HTLV-1, se evidenció un mayor riesgo de contagio con una lactancia prolongada mayor a 6 meses. Mencionan un estudio previo que describe 343 hijos de madres infectadas donde se encontró que la frecuencia del HTLV-1 entre los hijos que habían recibido lactancia por menos de seis meses era mucho menor (4%) que entre los hijos que habían sido lactados por más tiempo (hasta 33% entre personas que habían recibido leche materna por más de dos años). La frecuencia de HTLV-1 en los hijos también estuvo asociada con la condición clínica de la madre. Por lo cual el último estudio recomienda que en condiciones nacionales de rutina, si una mujer con diagnóstico conocido de HTLV-1 está dando de lactar, el médico tratante debe evaluar cuidadosamente si la suspensión de la lactancia resulta factible y potencialmente beneficiosa para la salud de ese niño dadas sus condiciones socio-familiares específicas. Si la familia puede garantizar una alimentación artificial adecuada y segura del lactante, es mejor suspender la leche materna. Si esto no es factible, recomienda mantener la lactancia, por un período no mayor de seis meses. (17)

En otro estudio realizado el 2007 por Gotuzzo et al. se evaluó la frecuencia de infección por HTLV-1 en los hijos de mujeres peruanas con HTLV-1 con mielopatía / paraparesis tropical espástica (HAM/TSP) o estrongiloidiasis. EL estudio descriptivo incluyó archivos de mujeres positivas para HTLV-1 y sus hijos que habían sido testeados para infección por HTLV-1 en un hospital público de Perú de 1989 al 2003. En el análisis de regresión logística múltiple, se encontraron 3 factores significativamente asociados con HTLV-1: (a) duración de la lactancia (OR= 15,1; [IC95% 4,2-54,1] para 12 a 24 meses versus menos de 6 meses de lactancia) (b) condición clínica de la madre (OR = 8,3 [IC95% 1,0-65,3] para HAM/TSP y OR = 11,5 [IC95% 1,4-98,4] para estrongiloidiasis en comparación con niños de madres asintomáticas); e historia de transfusión (OR = 5,5 [IC95% 2,0-15,2]). Para nuestra revisión es relevante mencionar que el riesgo de transmisión para los bebés que lactaron de 6 a 12 meses fue 5,7 veces más con respecto a los que lactaron menos de 6 meses, 15,1 veces para los que lactaron de 12 a 24 meses y 18,8 veces para los que lactaron más de 24 meses. (18)

GUIAS DE PRACTICA CLINICA

No se encontraron guías de práctica clínicas de HTLV-1.

EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria de nuestra intervención de interés.

EVALUACIONES ECONOMICAS DE LA REGION

No se encontraron evaluaciones económicas de la región.

EVALUACION DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

La evaluación de calidad de las dos RS incluidas se pueden encontrar en el **Anexo 2**. Las dos revisiones sistemáticas mostraron tomar en cuenta los criterios fundamentales para una revisión de alta calidad descrita por la herramienta AMSTAR2. Sin embargo, en las dos RS se incluyeron estudios de moderada a baja calidad metodológica.

V. CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a la formula láctea para la prevención de infección materno-infantil por HTLV-1 es escasa. Sin embargo, existen dos revisiones sistemáticas recientes que abordan el tema, incluyendo formas de lactancia con periodos cortos para evitar la transmisión. Una RS evidencia que la lactancia exclusiva de más de 6 meses en comparación al uso de biberón incrementa altamente la tasa de transmisión de HTLV-1 y también demuestra evidencia que apoya que la lactancia exclusiva hasta 6 meses en comparación al uso de biberón no incrementa la tasa de transmisión de la infección por HTLV-1. Otra RS, que incluye otros estudios de contexto japonés, no mostró diferencias estadísticas en el riesgo de transmisión materno-infantil entre lactancia materna por corto plazo ≤ 3 meses y alimentación con fórmula exclusiva, pero el riesgo de transmisión materno infantil aumentó significativamente en lactancia materna por corto plazo ≤ 6 meses. Estudios observacionales de contexto peruano, reivindican la exposición a lactancia materna como un factor de riesgo que aumenta la transmisión materno-infantil de HTLV-1. No se encontraron guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitario o evaluaciones económicas.

La evidencia muestra una clara asociación de transmisión de HTLV-1 a través de la leche materna por lo que medidas para evitar esta exposición son claves. Si bien no existen guías de práctica clínica en sitios gubernamentales, se ha encontrado que es una práctica recomendada el evitar la lactancia materna de mujeres infectadas con HTLV-1 en países como Japón. En caso de acortar el periodo de lactancia materna, la evidencia no es concluyente con respecto al tiempo y la efectividad de esta práctica.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Rivera-Caldón CC, López-Valencia D, Zamora-Bastidas TO, Dueñas-Cuéllar RA, Mora-Obando DL. Infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) y paraparesia espástica. Avances y diagnóstico 35 años después de su descubrimiento %J Iatreia. 2017;30:146-59.
2. Gotuzzo Herencia E, González Lagos E, Verdonck Bosteels K, Mayer Arispe E, Ita Nagy F, Clark Leza D. Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales %J Acta Médica Peruana. 2010;27:196-203.
3. Alarcón Villaverde J, Romaní Romaní F, Montano Torres S, Zunt JR. Transmisión vertical de HTLV-1 en el Perú %J Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2011;28:101-8.
4. Rosadas C, Taylor GP. Mother-to-Child HTLV-1 Transmission: Unmet Research Needs. Front Microbiol. 2019;10:999-.
5. Moriuchi M, Moriuchi H. A milk protein lactoferrin enhances human T cell leukemia virus type I and suppresses HIV-1 infection. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2001;166(6):4231-6.
6. Alarcón Villaverde J, Romaní Romaní F, Montano Torres S, Zunt JR. Vertical transmission of HTLV-1 in Peru. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2011;28(1):101-8.
7. Kendall EA, González E, Espinoza I, Tipismana M, Verdonck K, Clark D, et al. Early neurologic abnormalities associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in a cohort of Peruvian children. J Pediatr. 2009;155(5):700-6.
8. Montano SM, Zunt JR, Rodriguez L, Quispe I, Rodriguez C, Altamirano J, et al. Human T cell lymphotropic virus type 1 infection and early neurologic development: a pilot study of 48 children. Clin Infect Dis. 2004;39(7):1079-82.
9. van Tienen C, Jakobsen M, Schim van der Loeff M. Stopping breastfeeding to prevent vertical transmission of HTLV-1 in resource-poor settings: beneficial or harmful? Arch Gynecol Obstet. 2012;286(1):255-6.
10. Carneiro-Proietti ABF, Amaranto-Damasio MS, Leal-Horiguchi CF, Bastos RHC, Seabra-Freitas G, Borowiak DR, et al. Mother-to-Child Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Viruses-1/2: What We Know, and What Are the Gaps in Understanding and Preventing This Route of Infection. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014;3 Suppl 1(Suppl 1):S24-S9.
11. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002.
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339:b2700.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
15. Boostani R, Sadeghi R, Sabouri A, Ghabeli-Juibary A. Human T-lymphotropic virus type I and breastfeeding; systematic review and meta-analysis of the literature. Iran J Neurol. 2018;17(4):174-9.
16. Miyazawa T, Hasebe Y, Murase M, Sakurai M, Itabashi K, Yonemoto N. The Effect of Early Postnatal Nutrition on Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Mother-to-Child Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. Viruses. 2021;13(5):819.
17. Gotuzzo Herencia E, González Lagos E, Verdonck Bosteels K, Mayer Arispe E, Ita Nagy F, Clark Leza D. Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales. Acta Médica Peruana. 2010;27:196-203.
18. Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, Van Dooren S, et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. Rev Panam Salud Pública. 2007;22(4):223-30.

ANEXO 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Pubmed = 221

("Human T-lymphotropic virus 1"[MeSH] OR "Human T lymphotropic virus 1"[tiab] OR "Leukemia Lymphoma Virus I, Adult T Cell"[tiab] OR "Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma Virus I"[tiab] OR "ATLV"[tiab] OR "HTLV-I" OR "HTLV-1"[tiab] OR "Leukemia Virus I, Human T Cell"[tiab] OR "T Cell Leukemia Virus I, Human"[tiab] OR "Human T Cell Leukemia Virus I"[tiab]) AND ("Breast Feeding"[MeSH] OR Breastfed[tiab] OR Breastfeeding[tiab] OR Breast Fed[tiab] OR Milk Sharing[tiab] OR Sharing, Milk[tiab] OR "Breast Feeding, Exclusive"[tiab] OR "Exclusive Breast Feeding"[tiab] OR "Breastfeeding, Exclusive"[tiab] OR "Exclusive Breastfeeding"[tiab] OR "Wet Nursing"[tiab])

LILACS = 50

htlv-1 AND breast feeding AND (db:("LILACS") AND mj:("Breast Feeding" OR "HTLV-I Infections" OR "Human T-lymphotropic virus 1"))

COCHRANE=0

0 Cochrane Reviews matching "HTLV 1" in Title Abstract Keyword AND "breastfeeding" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

Anexo 2: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICAS INCLUIDAS (AMSTAR2)

	Boostani (2018)	Miyazawa (2021)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Si	Si
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	No	No
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Si	Si
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Si	No
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Si	Si
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Si	Si
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Si	Si

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Si	Si
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Si	Si