

Comportamiento de la diversidad genética del VIH-1 y resistencia a los antirretrovirales en seropositivos cubanos durante el año 2016

Suárez-Batista A¹, Machado-Zaldívar LY¹, Noa-Romero A¹, Díaz-Torres HM², Blanco-de Armas M¹, Martínez-Fernández L², Dubed-Echevarría M¹, Romay-Franchi D¹

¹Laboratorio de Investigaciones del Sida, Mayabeque; ²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”; La Habana, Cuba.

Email: asbatista@infomed.sld.cu

RESUMEN

El conocimiento de la diversidad genética del VIH-1 y la resistencia a los antirretrovirales es un componente esencial en la vigilancia epidemiológica, debido a la presencia y transmisión de múltiples subtipos y formas recombinantes y sus posibles implicaciones en el tratamiento antirretroviral y en los programas de sangre. El objetivo del presente estudio fue determinar la variabilidad genética del VIH-1 en un grupo de pacientes cubanos tratados y no tratados durante el año 2016. Se estudiaron 86 pacientes infectados por VIH-1 durante el año 2016. Del total, 34 pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral y 52 pacientes fueron diagnosticados durante el año 2016 y no recibían tratamiento. El ARN viral se aisló del plasma y se empleó para amplificar las regiones del gen *pol*. Los productos de PCR fueron secuenciados y los datos generados, empleados para determinar el subtipo y la resistencia a antirretrovirales. El 79,1 % de los pacientes fueron del sexo masculino y el 73,2 % de las infecciones fueron adquiridas por transmisión homosexual. En el grupo de pacientes tratados, las variantes virales predominantes fueron el subtipo B (38,2 %) y CRF20_BG (29,4 %) y el 20,6 % de las muestras presentaron virus multiresistentes y virus resistentes a las combinaciones de las familias de los análogos y no análogos de la transcriptasa inversa. En el grupo de pacientes no tratados predominaron la CRF19_cpx (23,1 %) y las URF (23,1 %). Se detectó al menos una mutación asociada a resistencia transmitida en el 13,5 % de las muestras procedentes de pacientes no tratados, las

cuales se asociaron a los antirretrovirales empleados en la primera línea terapéutica en Cuba. El estudio mostró una elevada variabilidad genética del VIH-1 en pacientes cubanos tratados y no tratados. El monitoreo continuo de la resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales posibilita la implementación de terapias adecuadas a los pacientes seropositivos.

Palabras clave: VIH, subtipo, resistencia a los antirretrovirales, tratamiento antirretroviral.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la diversidad genética del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y la resistencia a los antirretrovirales (ARV) es un componente esencial en la vigilancia epidemiológica de variantes virales con perfil de resistencia a los diferentes ARV empleados en la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La epidemia cubana de VIH/sida se caracteriza por presentar una elevada variabilidad genética en la población seropositiva, con predominio del subtipo B y la circulación de otros subtipos y formas recombinantes. En el año 2001, Cuba comenzó a producir 7 fármacos antirretrovirales genéricos, para el tratamiento de los pacientes infectados con el VIH, entre los cuales se incluyen los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN): lamivudina (3TC), zalcitabina (ddC), didanosina (ddI), estavudina (d4T) y zidovudina (AZT); la nevirapina (NVP) como inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) y el indinavir (IDV) como inhibidor de la proteasa (IP)⁴. Debido a que esta terapia no es capaz de eliminar el virus del organismo, se necesita que este tratamiento sea de por vida. Existen muchos factores que pueden producir un impacto negativo en el éxito del tratamiento a corto o largo plazo, tales como la pobre adherencia a la terapia, la intolerancia a la medicación, interacciones medicamentosas, variaciones individuales de la farmacocinética y la pre-existencia de resistencia viral frente al fármaco, debido a la transmisión de un virus resistente. Este fenómeno puede contribuir a las crecientes tasas de fracaso virológico a nivel de la población, lo que compromete a largo plazo la efectividad de los regímenes de primera línea recomendados. En vista de las graves consecuencias para la salud pública, asociado con la aparición y transmisión de fármaco-resistencia, es primordial llevar a cabo estudios de vigilancia en población tratada y no tratada. Comprender los patrones actuales

de la resistencia transmitida a los fármacos puede ayudar a los médicos a seleccionar los regímenes más adecuados de TARGA, así como anticipar las tendencias que pueden afectar la optimización de los recursos destinados para tratar eficazmente a la población infectada con VIH.

OBJETIVO

General: Determinar la variabilidad genética del VIH-1 en un grupo de pacientes cubanos tratados y no tratados durante el año 2016.

Específicos:

- Identificar los subtipos circulantes en los pacientes infectados con VIH-1 tratados y no tratados.
- Identificar la resistencia a los ARV en pacientes infectados con VIH-1 tratados y no tratados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 86 pacientes infectados por VIH-1 durante el año 2016. Del total, 34 pacientes estaban recibiendo TAR y 52 pacientes fueron diagnosticados durante el año 2016 y no recibían TAR. A cada individuo se le realizó la extracción de 10 mL de sangre periférica mediante punción venosa, que se colectó en tubos de polipropileno que contenían 500 µL de anticoagulante (EDTA 0,2 M, pH 7,2). Posteriormente, las muestras se centrifugaron durante 20 minutos a 945 g. El plasma se conservó a -85 °C hasta su uso.

Para la determinación del subtipo del VIH-1 y la resistencia a los ARV se aisló el ARN viral del plasma para amplificar la región del gen *pol* de VIH-1 que codifica las enzimas proteasa y transcriptasa inversa (TI), utilizando los estuches GenomeLab™ DTCS-Quickstar y AGENCOURT CLEANSEQ® (Beckman Coulter) ¹. Para la determinación de las mutaciones asociadas a resistencia y los niveles de resistencia a los ARV se utilizaron los programas disponibles en la base de datos de la Universidad de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>).

RESULTADOS

En el presente estudio, el 79,1 % de los pacientes fueron del sexo masculino, donde el 73,2 % de las infecciones se adquirieron por transmisión homosexual. Según estudios anteriores la epidemia de VIH en Cuba se caracteriza por afectar principalmente al sexo masculino, y dentro de ellos, aproximadamente el 80 % de ellos, pertenecen al grupo de hombres que tienen sexo con otros hombres¹. En el grupo de pacientes tratados las variantes virales detectadas con mayor frecuencia fueron el subtipo B (38,2 %) y la FRC20_BG (29,4 %), además se detectaron las FCR19_cpx (15 %), FCR18_cpx (3 %), FCR24_BG (9 %) y las FUR (6 %). Estudios previos han descrito una elevada variabilidad genética en la población seropositiva cubana, con la presencia de varios subtipos y formas recombinantes en el grupo de pacientes tratados². Los estudios de epidemiología molecular realizados con anterioridad en Cuba, describieron una alta frecuencia del subtipo B en la población infectada, resultados que coinciden con estudios realizados en la población seropositiva de Latinoamérica y el Caribe^{2,5}. Se ha planteado que el número elevado de tipos, subtipos y formas circulantes de VIH en un área geográfica específica, conlleva a generaciones de formas recombinantes que emergen en individuos portadores de infecciones duales o múltiples, debido a la cocirculación de diversas variantes del virus³. El 20,6 % de las muestras presentaron virus resistentes a las combinaciones de las familias de los IP+ ITIAN + ITINAN. Las principales mutaciones detectadas se asocian al grupo de los ITIAN (principalmente a los fármacos 3TC, FTC, AZT y d4T) e ITINAN (NVP y EFV). La multirresistencia en conjunto con la presencia de cuasiespecies virales han favorecido la aparición de mutaciones ventajosas que facilitan la replicación viral, a pesar de estar en un ambiente de TARGA^{4,5}, esto provoca un aumento en la presión selectiva y esta a su vez conlleva a un aumento de la resistencia a los ARV. En el grupo de pacientes no tratados predominaron la FRC19_cpx (23,1 %) y las FUR (23,1 %). Estudios previos en población no tratada han descrito un predominio del subtipo B³. En el caso de Cuba, varios estudios realizados en pacientes no tratados han descrito el aumento de las formas recombinantes en los pacientes de reciente diagnóstico y el desplazamiento de un subtipo puro por estas variantes virales⁴. En el presente estudio, se detectó al menos una mutación asociada a resistencia transmitida en el 13,5 % de las

muestras de pacientes no tratados, las cuales se asociaron a los ARV empleados en la primera línea terapéutica en Cuba. Según criterios de la organización mundial de la salud (OMS), estos valores se consideran moderados. Estudios previos de resistencia transmitida del VIH-1 a los ARV en población cubana no tratada han descrito valores ente 12,5 % y 20,1 %¹. Estos valores pueden disminuirse si se emplean regímenes terapéuticos con ARV con elevada barrera genética y se mantiene un adecuado control de la adherencia, lo que permitiría disminuir los valores de resistencia detectados y disminuir la trasmisión de virus resistentes.

CONCLUSIONES

El estudio mostró una elevada variabilidad genética del VIH-1 en pacientes cubanos tratados y no tratados. El monitoreo continuo de la resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales posibilita la implementación de terapias adecuadas a los pacientes seropositivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Machado LY, Dubed M, Díaz H, Ruiz N, Romay D, Valdés N, et al. Transmitted HIV type 1 drug resistance in newly diagnosed Cuban patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29 (2): 411-4.
2. Díaz HM, Machado LY, Dubed M, Martínez L, Ruiz NM, Blanco M. Rapid development of resistance to antiretroviral drugs in two patients infected with HIV-1. *Revista Cubana de Medicina*. 2014; 53 (2): 127-33.
3. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Plan estratégico nacional para la prevención y control de las ITS y el VIH/sida 2014-2018 (consultado el 26 de febrero de 2017). Disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/sida>.
4. Machado LY, Díaz HM, Martínez O, Blanco M, Martínez L, Dubed M, et al. Hiv-1 genetic diversity, transmitted drug resistance and diseases progression in naive treatment cuban patients. *Rev Panam Infectol*. 2014; 16 (4): 221-5.
5. Kourí V, Alemán Y, Pérez L, Pérez J, Fonseca C, Correa C, et al. High frequency of antiviral drug resistance and non-B subtypes in HIV-1 patients failing antiviral therapy in Cuba. *Journal of Clinical Virolog*. 2012; 55: 348-55.