

CARACTERIZACIÓN DE LA EPIDEMIA DE L VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 2 EN CUBA

UNIDAD EJECUTORA PRINCIPAL DEL RESULTADO: Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil/ Laboratorio de Investigaciones del Sida

AUTORES PRINCIPALES:

Liuber Yans Machado Zaldivar¹, Enrique Noa Romero¹, Marta Dubed Echevarría¹, Héctor Manuel Díaz Torres^{1,2}

OTROS AUTORES:

Madeline Blanco de Armas¹, Dayamí Martín Alfonso¹, Dervel Felipe Díaz Herrera¹, Carmen Nibot Sánchez¹, Juliet Enriquez Puertas¹

COLABORADORES:

María de Lourdes Sánchez Álvarez³, Dania Romay Franchi¹, Neisy Valdés de Calzadilla¹, Arelys Duran Rivero¹, Leonor Margarita Navea Leyva¹

FILIACIÓN:

1. Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil. Laboratorio de Investigaciones del Sida. LISIDA.
2. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.
3. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Villa Clara

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA:

Lic. Liuber Yans Machado Zaldivar.

Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil. Laboratorio de Investigaciones del SIDA. LISIDA. Carretera de Tapaste y Autopista Nacional. San José de Las Lajas. Mayabeque.

Telf. (047 848725)

Email: liuber_yans@infomed.sld.cu; diaglisida@info.med.sld.cu; cicdc@infomed.sld.cu

RESUMEN

El virus de inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) es un retrovirus que se caracteriza por ser menos transmisible y extendido a nivel mundial. En Cuba se han diagnosticado pacientes infectados con VIH-2 desde 1987; sin embargo, se desconoce si la transmisión autóctona de este retrovirus en la población aumenta la diversidad genética de las cepas circulantes y tiene implicaciones en el diagnóstico, tratamiento y prevención. El objetivo del presente estudio fue caracterizar la infección por VIH-2 en Cuba basado en la epidemiología, clínica y virología. Se obtuvieron las variables clínicas y epidemiológicas de los 22 pacientes cubanos infectados por VIH-2. Se realizó el aislamiento viral y caracterización biológica a partir de 15 muestras de sangre periférica de los pacientes infectados. Se determinó el grupo y la estimación de la historia evolutiva de la infección de VIH-2 en 13 muestras procedentes de pacientes infectados. La infección por VIH-2 representa el 0.08 % de la prevalencia del VIH en Cuba. La vía sexual fue la forma de contagio y el 68 % de los infectados se contagió en Cuba. El 45 % de los hombres tuvieron sexo con otros hombres. El tiempo de sobrevivencia hasta el evento sida o el fallecimiento en los pacientes estudiados fue como promedio 22.5 años. Se detectaron múltiples introducciones del grupo A del VIH-2 en Cuba, principalmente de Guinea Bissau y Portugal. La fecha de origen del grupo A del VIH-2 en Cuba se estimó en 1972 (IC 95 %, 1966-1978).

La tasa de sustitución nucleotídica fue de 4.83×10^{-3} (IC 95 %; $4.58-5 \times 10^{-3}$) sustituciones por sitio por año. Las características biológicas de las cepas de VIH-2 cubanas se correlacionaron con el estadio clínico, el tiempo de infectados y la influencia del tratamiento antirretroviral. Los resultados del presente estudio permiten al Ministerio de Salud Pública (MINSAP) perfeccionar la vigilancia epidemiológica y la búsqueda activa en el marco del Plan Estratégico Nacional, continuar incorporando los hallazgos moleculares al análisis epidemiológico y trabajar en la vigilancia de segunda generación: vigilancia para la acción. El presente estudio cuenta con 3 publicaciones, de ellas 2 en revistas de alto impacto científico y 5 presentaciones en eventos nacionales e internacionales.

COMUNICACIÓN CORTA

INTRODUCCIÓN

La ocurrencia de las infecciones causadas por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) se restringieron inicialmente al África Occidental, donde se obtuvieron los primeros aislamientos en pacientes con sida, originarios de Cabo Verde y Guinea-Bissau (Barin et al, 1985; Clavel et al, 1987). A pesar de que el VIH-2 se encuentra menos expandido y en menor proporción que el VIH-1, varios países han reportado su presencia (Matheron y cols., 1997; Dougan y cols., 2005; Valadas y cols., 2009; D'Etorre y cols., 2013). Una de las características de este retrovirus es que la progresión a la enfermedad es más lenta con un largo periodo de asintomático y bajos niveles de viremia en la infección del VIH-2, por lo que es menos transmisible que el VIH-1 y presenta una menor tasa de mortalidad

(Az evedo-Pereira, 2013). El análisis filogenético de secuencias del VIH-2 ha posibilitado describir nueve grupos monofiléticos, con predominio del A y el B. El grupo A es más prevalente en la parte oeste de África (Senegal y Guinea Bissau) y el grupo B predomina en Costa de Marfil. Los otros grupos de VIH-2 se han documentados en uno o dos individuos. Solamente en individuos infectados por el VIH-2, se ha detectado la presencia de la forma recombinante circulante (FRC) 01_AB (Yamaguchi y cols., 2008; Ibe y cols., 2010).

Las cepas primarias de VIH-2 se consideran altamente promiscuas en el uso de receptores de quimioquina, basado en esto las cepas de VIH-2 no pueden ser fácilmente clasificadas en el sistema basado en el uso de correceptores que se ha propuesto para el VIH-1. Es frecuente el uso del correceptor CCR8 como alternativo y se ha demostrado que las cepas de VIH-2 no usan el CXCR4, lo cual pudiera estar asociado con la lenta progresión de la enfermedad observada en pacientes infectados con VIH-2. En Cuba, desde 1986 hasta diciembre de 2016, se han confirmado serológicamente 22 individuos mediante detección de anticuerpos contra VIH-2 en el Laboratorio de Investigaciones del Sida (Laboratorio Nacional de Referencia para Retrovirus Humanos) (Díaz HM y cols., 2011; Díaz DF y cols., 2012). Sin embargo, se desconoce si la transmisión autóctona de este retrovirus en la población cubana aumenta la diversidad genética de las cepas circulantes y tiene implicaciones en el diagnóstico, tratamiento y prevención. El objetivo del presente estudio fue caracterizar aspectos epidemiológicos, clínicos y virológicos de la infección por VIH-2 en Cuba.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio analítico y descriptivo retrospectivo donde se incluyeron los 22 individuos infectados por la infección de VIH-2 en Cuba. Se obtuvieron los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes.

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por VIH-2 en Cuba

Desde el comienzo de la epidemia de VIH en Cuba en 1986, se han diagnosticado hasta diciembre de 2016, 26 361 casos, de ellos 22 pacientes se encuentran infectados por el VIH-2, lo que representa el 0.08 % de la prevalencia de personas infectadas con este retrovirus en nuestro país. Este virus se encuentra distribuido equitativamente en ambos sexos (11 hombres y 11 mujeres). La edad promedio al diagnóstico fue de 40 años y cinco pacientes fueron diagnosticados tardíamente. Todos los pacientes se infectaron por vía sexual, la mayoría por transmisión autóctona. Aunque la forma de contagio heterosexual resultó la más frecuente en los pacientes estudiados, el 45 % de los hombres infectados por VIH-2 son hombres que tienen sexo con otros hombres, lo que de forma global es poco común en esta epidemia. El 68 % de los pacientes se infectó en Cuba, aunque los primeros casos diagnosticados refirieron como lugar de contagio, países como Guinea-Bissau y Cabo Verde. La prevalencia detectada involucra al occidente, al centro y al oriente del país, con predominio en La Habana. Al diagnóstico de la

infección, la edad promedio de los hombres resultó mayor que la edad promedio de las mujeres. Actualmente hay 17 seropositivos al VIH-2 vivos y cinco han fallecido, tres por sida, uno por una neoplasia de esófago y otro por una muerte violenta. El 53 % de los pacientes vivos se han mantenido asintomáticos por más de 12 años, de los cuales ocho pacientes se encuentran recibiendo Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). La progresión a sida y el fallecimiento por esta causa se correlacionaron con el tiempo de infección.

ESTIMACIÓN DE LA HISTORIA EVOLUTIVA DE LA INFECCIÓN POR VIH-2 EN CUBA

Mediante la reconstrucción filogenética de trece secuencias nucleotídicas obtenidas de pacientes cubanos infectados con VIH-2 y posterior análisis de variables evolutivas se determinó el grupo de VIH-2 circulante en la población cubana y su historia evolutiva. El análisis filogenético del gen *env* agrupó a las secuencias nucleotídicas de los trece pacientes con el grupo A del VIH-2, con un valor de *bootstrap* de 95 %. El análisis filogenético posterior con el empleo de múltiples secuencias del gen *env* procedentes de regiones endémicas y no endémicas de la infección por VIH-2 sugirió la ocurrencia de múltiples introducciones independientes de esta variante genética en nuestro país. La media del tiempo del ancestro común más reciente (TMRCA) de las secuencias del VIH-2 involucradas en el análisis filogenético fue 1958 (IC 95%, 1929-1977) y el TMRCA de las secuencias cubanas está cercano a 1972 (IC 95 %, 1966-1978), período en que varios de los individuos estudiados estuvieron en zonas endémicas o con presencia del VIH-2. Este resultado está sustentado por la relación existente entre las secuencias cubanas y las procedentes de Guinea Bissau, país donde se plantea que el VIH-2 se expandió a finales de la década del 60 y principio de los años 70 (de Silva, 2013). La tasa de sustitución nucleotídica (μ) del gen *env* del VIH-2 de las secuencias estudiadas fue de 4.83×10^{-3} sustituciones por sitio por año (IC 95 %, $4.58-5 \times 10^{-3}$ sust/sitio/año) muy similar a la reportada por Lemey y cols. (Lemey y cols, 2003).

CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA DE LAS CEPAS CUBANAS DEL VIH-2.

La infección por el VIH-2 se caracteriza por una lenta progresión de la enfermedad y bajos niveles de transmisibilidad; pero las características biológicas que pueden estar involucradas en este comportamiento *in vivo* permanecen esencialmente desconocidas, por lo que resultó de interés determinar las características biológicas de las cepas cubanas del VIH-2. Se estudió el comportamiento biológico de 15 aislamientos de pacientes cubanos VIH-2 y se relacionó la citopatogenicidad de las cepas con la evolución clínica. Todas las cepas se replicaron en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de donantes de sangre sanos, diez con actividad de reverso transcriptasa (RT) inferior a los 100 pg/mL; dos con 100-250 pg/mL, una con 250-1400 pg/mL y dos ≥ 1400 pg/mL. Estas tres últimas cepas se aislaron de pacientes sida y fueron hábiles para inducir la formación de sincicios en las MT2. Los aislamientos con valores de 100-250 pg RT/mL se replicaron en la

línea celular monocítica THP-1 y fueron obtenidos de pacientes con más de cuatro años de diagnóstico o sin tratamiento antirretroviral. Las cepas con <100 pg RT/mL no indujeron sincicios; pero siete fueron capaces de replicarse en las MT2. Cinco de estas cepas se recobraron de pacientes con más de ocho años de diagnóstico y cuatro habían desarrollado sida y estaban bajo tratamiento antirretroviral.

CONCLUSIONES

-La transmisión autóctona del VIH-2 en Cuba, sugiere la necesidad de perfeccionar la vigilancia epidemiológica y la búsqueda activa en el marco del Plan Estratégico Nacional.

-Las múltiples introducciones del grupo A del VIH-2, confirman su diseminación en la población seropositiva, principalmente en los grupos de riesgo y confirman el origen epidemiológico en Cuba.

-Las características biológicas de las cepas cubanas del VIH-2 están relacionadas con la evolución clínica de los pacientes.

IMPACTOS CIENTÍFICOS DE LOS RESULTADOS

-Por primera vez en Cuba se caracterizó la epidemia del VIH-2, desde el punto de vista epidemiológico, clínico y biológico.

-Se determinó la variante genética del VIH-2 circulante en la población seropositiva cubana, así como sus características evolutivas.

-Se abordó por primera vez en Cuba, la influencia de las características de las cepas del

VIH-2 circulantes con la evolución clínica de los pacientes infectados.

IMPORTANCIA TEÓRICA

-Aporte al conocimiento del VIH-2 en Cuba.

- Contribución al esclarecimiento del origen del VIH en Cuba.

IMPORTANCIA PRÁCTICA

-El conocimiento de las características del VIH-2 en Cuba, le permitiría al Ministerio de Salud Pública (MINSAP) realizar una búsqueda más activa de los casos y así lograr y mantener las metas 90-90-90 enunciadas por la OMS.

-El conocimiento de las características biológicas y moleculares del VIH-2 en el país le permitiría al médico de asistencia escoger el tratamiento antirretroviral adecuado, lo que se traduce en un beneficio al paciente y de manera indirecta

beneficia al Sistema de Salud Cubano.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS QUE AVALAN EL RESULTADO

González del Valle Z, Díaz HM, Vázquez A, Lubián AL, Álvarez A. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 2. Presentación de 1 caso. **Rev Cubana Med** 2003; 42 (6). ISSN 1561-302x.

Machado LY, Díaz HM, Noa E, Martín D, Blanco M, Díaz DF y cols. Phylogenetic analysis of Human Immunodeficiency Virus type 2 isolated from Cuban individuals. **AIDS Res Hum Retroviruses** 2014; 30 (8): 823-26.

Machado LY, Martínez O, Díaz HM, Noa E, Blanco M, Martín D y cols. Estimating of origin and evolutionary history of Human Immunodeficiency Virus type 2 in Cuba. **Immunology and Infectious Diseases** 2016; 4 (2): 20-25.

EVENTOS

1. 8vo Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología. 5to Simposio Internacional de VIH/sida en Cuba. La Habana, Cuba. Octubre 14-16, 2014.
2. 8vo Congreso de la Sociedad Internacional de Sida (IAS) (8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Vancouver, Canadá, 19-22 de julio 2015.
3. Taller de Bioinformática aplicada a la epidemiología molecular y evolución de virus. VEME-Cuba. La Habana, Cuba. Julio, 2016.
4. Hematología 2017. La Habana, Cuba, mayo 2017.

REFERENCIAS

Azevedo-Pereira JM. HIV-2 Interaction with Target Cell Receptors, or Why HIV-2 is Less Pathogenic than HIV-1. In. Current Perspectives in HIV Infection. Ed. Shailendra K. Saxena, 2013; ISBN 978-953-51-1057-6, 469 pages, Publisher: In Tech. Chapter 18: 411-445.

[Barin F](#), [M'Boup S](#), [Denis F](#), [Kanki P](#), [Allan JS](#), [Lee TH](#) y cols. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. **Lancet** 1985; 2: 1387-1389.

Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, Guetard D, Favier V, Nina J, Santos-Ferreira MO, Champalimaud JL, Montagnier L: Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. **N Engl J Med** 1987, 316:1180-1185.

D'Ettoire G, Lo Presti A, Gori C, Cella E, Bertoli A, Vullo V, y cols. An HIV type 2 case series in Italy: A phylogenetic analysis. **AIDS Res Hum**

Retroviruses 2013; 29 (9): 1254-9.

de Silva T; van Tienne C, Onyango C; Jabang A, Vincent T, Schim van der Loeff M y cols. Population dynamics of HIV-2 in rural West Africa: comparison with HIV-1 and ongoing transmission at the heart of the epidemic. **AIDS** 2013, 27: 125-134.

Díaz DF, Ortiz E, Martín D, Nibot C, Rizo A, Silva E. HIV-2 antibody detection after indeterminate or negative HIV-1 western blot in Cuba, 2005-2008. **MEDICC Review** 2012; 14 (1): 25-29.

Díaz HM, Pérez MT, Lubián AL, Nibot C, Cruz O, Silva E, y cols.. HIV Detection en Cuba: Role and Results of the National Laboratory Network. **MEDICC Review** 2011; 13 (2): 9-13.

Dougan S, Patel B, Tosswill JH, and Sinka K. Diagnoses of HIV-1 and HIV-2 in England, Wales, and Northern Ireland associated with West Africa. **Sex Transm Infect** 2005; 81: 338-341.

Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S y cols.. HIV-2 CRF01_AB: First circulating recombinant form of HIV-2. **J. Acquir Immune Defic Syndr** 2010; 54: 241-247.

Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saksena NK, Salemi M, Vandamme AM. Tracing the origin and history of HIV-2 epidemic. **PNAS** 2003; 100 (11): 6588-92.

Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, Olivares R, Coulaud JP, and Brun-Vezinet F: HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. **AIDS** 1997; 11: 934-936.

Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. **Cold Spring Harb Perspect Med.** 2011; 1:a006841. Review.

Valadas E, Franca L, Sousa S, and Antunes F: 20 years of HIV-2 infection in Portugal: Trends and changes in epidemiology. **Clin Infect Dis** 2009; 48: 1166-1167.

Yamaguchi J, Vallari A, Ndembi R, Coffey R, Ngansap C, Mbonya D, y cols.. HIV type 2 intergroup recombinant identified in Cameroon. **AIDS Res Hum Retroviruses** 2008; 24 (1): 86-91.