



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Los estudios de resistencias a antirretrovirales como herramienta para el análisis de los clusters de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana



Santiago Pérez-Parra^{a,*}, Natalia Chueca-Porcuna^a, Marta Álvarez-Estevez^a, Juan Pasquau^b, Mohamed Omar^c, Antonio Collado^d, David Vinuesa^e, Ana Belen Lozano^f y Federico García-García^a

^a Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario San Cecilio, Complejo Hospitalario e Instituto de Investigación IBS, Granada, España

^b Servicio de Infecciosas, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Servicio de Infecciosas, Hospital Ciudad de Jaén, Jaén, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital de Torrecárdenas, Almería, España

^e Servicio de Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^f Servicio de Infecciosas, Hospital de Poniente, Almería, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de junio de 2014

Aceptado el 24 de noviembre de 2014

On-line el 1 de febrero de 2015

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana
Cluster
Filogenia
Filogeografía

R E S U M E N

Introducción y objetivo: Las secuencias de proteasa y transcriptasa reversa del VIH-1 aportan una información muy valiosa para el manejo de la infección por VIH, más allá de la información de resistencias a los antirretrovirales. En nuestro estudio la hemos utilizado para evaluar las cadenas de transmisión, la transmisión de resistencias entre ellos, y para conocer la distribución espacial de los diferentes subtipos utilizando técnicas de georreferenciación.

Métodos: Hemos estudiado 693 pacientes diagnosticados de VIH-1 durante el periodo 2005-2012, todos ellos residentes en Andalucía Oriental. La secuencia del gen pol (transcriptasa reversa y proteasa) se generó utilizando Trugene[®] HIV Genotyping Kit (Siemens, NAD). La historia evolutiva fue inferida a través de MEGA 5.2 mediante el método de Neighbor-Joining. Para la filogeografía y el estudio de resistencias utilizamos ArcGIS y REGA.

Resultados: Dosecientos noventa y ocho pacientes se asociaron en 77 clusters diferentes. La mayoría de los cluster estaban formados por parejas (n = 49), de hombres que practican sexo con hombres (n = 26), de nacionalidad española (n = 37), con una edad menor a 45 años (73,5%). Las áreas de mayor heterogeneidad de subtipos fueron el área metropolitana de Granada y las zonas de costa de Almería y Granada. Hemos encontrado 5 cluster con más de 10 individuos. En 15 cluster detectamos mutaciones de resistencia.

Conclusiones: Presentamos datos que demuestran que el estudio epidemiológico de los diferentes clusters de transmisión de VIH mediante análisis filogenético se presenta como una herramienta potente y de gran utilidad para la vigilancia y control epidemiológico de la propagación del VIH, que puede ayudar a diseñar actuaciones eficaces para prevenir la diseminación del VIH.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Study of human immunodeficiency virus transmission chains in Andalusia: Analysis from baseline antiretroviral resistance sequences

A B S T R A C T

Introduction and objective: Protease and reverse transcriptase HIV-1 sequences provide useful information for patient clinical management, as well as information on resistance to antiretrovirals. The aim of this study is to evaluate transmission events, transmitted drug resistance, and to georeference subtypes among newly diagnosed patients referred to our center.

Keywords:

Human immunodeficiency virus
Cluster
Phylogeny
Phylogeography

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fegarcia@ugr.es (S. Pérez-Parra).

Methods: A study was conducted on 693 patients diagnosed between 2005 and 2012 in Southern Spain. Protease and reverse transcriptase sequences were obtained for resistance to cART analysis with Trugene® HIV Genotyping Kit (Siemens, NAD). MEGA 5.2, Neighbor-Joining, ArcGIS and REGA were used for subsequent analysis.

Results: The results showed 298 patients clustered into 77 different transmission events. Most of the clusters were formed by pairs (n = 49), of men having sex with men (n = 26), Spanish (n = 37), and below 45 years of age (73.5%). Urban areas from Granada, and the coastal areas of Almería and Granada showed the greatest subtype heterogeneity. Five clusters were formed by more than 10 patients, and 15 clusters had transmitted drug resistance.

Conclusions: The study data demonstrate how the phylogenetic characterization of transmission clusters is a powerful tool to monitor the spread of HIV, and may contribute to design correct preventive measures to minimize it.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha pasado de ser una pandemia controlada a experimentar un incremento en el número de casos en países con un nivel económico y sanitario adecuado, especialmente en determinados colectivos, como en el de hombres que tienen sexo con hombres (HSH)^{1–5}. Los cambios de comportamiento, consecuencia de vivir en una era de terapia antiviral eficiente, han contribuido al incremento de la propagación del VIH. El resultado de estudiar la asociación de la diversidad viral con diferentes parámetros demográficos evidencia una epidemia muy compartimentada, determinada por las características sociales y los hábitos de comportamiento de estos pacientes⁶.

La epidemiología molecular, a través del estudio de las características de clusters bien definidos^{7–10}, puede ayudar a controlar estas subepidemias. El uso de técnicas de análisis filogenético en grandes estudios de cohorte para el control de la propagación del VIH se plantea como una potente herramienta de alerta epidemiológica, tanto para la contención de cadenas de transmisión de VIH, en donde el virus se puede estar transmitiendo a una alta velocidad^{9,10}, como para el control de la propagación de mutaciones de resistencia (TDR) dentro de grupos donde existe un especial riesgo de transmisión. Además, otras herramientas utilizadas en la filogeografía, como la georreferenciación, permiten situar espacialmente los diversos integrantes que conforman las diferentes cadenas de transmisión y así poder analizar las zonas geográficas donde existe una mayor recombinación para el VIH.

Cada vez es mayor el número de investigaciones que utilizan las técnicas de análisis filogenético en estudios de cohorte, analizando la situación local, con el objetivo de poder establecer las adecuadas medidas de contención^{11–14}. Sin embargo, en España existen pocos estudios que aborden este problema mediante métodos de epidemiología molecular. Nuestro centro sirve de referencia para el estudio de resistencia a antirretrovirales a toda el área de Andalucía Oriental (Granada, Almería y Jaén). Disponemos de información de la secuencia del gen pol (transcriptasa reversa y proteasa), información que se encuentra ligada a datos clínicos a través de un grupo colaborativo con las unidades de enfermedades infecciosas. Por ello, en este escenario nos hemos planteado describir el panorama actual del VIH en Andalucía Oriental mediante el estudio epidemiológico pormenorizado de las diferentes cadenas de transmisión de VIH, prestando especial interés a aquellas con resistencias a los fármacos antirretrovirales. Como objetivo secundario hemos analizado la heterogeneidad existente entre los diferentes subtipos que integran los clusters, a través de la representación espacial de estos subtipos mediante técnicas de georreferenciación.

Pacientes y métodos

El estudio ha incluido a 693 pacientes naïve, nuevos diagnósticos de VIH de los hospitales de Granada, Almería y Jaén, durante el periodo 2005–2012. De estos pacientes disponíamos de una secuencia hasta del gen pol (posiciones 4–99 de la proteasa y 38–247 de la transcriptasa reversa), obtenidas utilizando el ensayo Trugene® HIV-1 Genotyping Kit (Siemens [NAD]).

Estas secuencias fueron procesadas y alineadas utilizando MEGA 5.2¹⁵, utilizando el método de Neighbor-Joining para inferir la historia evolutiva. Para su representación, el árbol filogenético bootstrap (medida de soporte y fiabilidad para los diferentes nodos de cada uno de los clusters) de consenso fue inferido a partir de 1.000 réplicas. Las ramas pertenecientes a los clusters con un valor de bootstrap inferior al 80% de las réplicas fueron eliminadas. Las distancias evolutivas se calcularon utilizando el método de Kimura 2 parámetros. La tasa de variación entre sitios fue modelada con una distribución gamma equivalente a 2,1, utilizando FindModel para modelar la evolución nucleotídica. Para la construcción de un modelo resumido del árbol filogenético generado en MEGA 5.2 utilizamos FigTree v. 1.4.0 (disponible en: <http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree>).

Se realizó un estudio epidemiológico pormenorizado de los clusters con un valor de bootstrap superior al 85%, analizando los siguientes parámetros demográficos, clínicos y virológicos: fecha de nacimiento, año de diagnóstico de VIH, hospital de referencia, sexo, mecanismo de transmisión de VIH, subtipo, país de nacimiento y lugar de residencia actual.

Para el análisis de las resistencias asociadas a los clusters hemos utilizado las mutaciones de la lista de la OMS¹⁶ y el algoritmo de interpretación de resistencias de la Universidad de Stanford¹⁷. La determinación del subtipo viral se realizó utilizando REGA HIV-1 Subtyping Tool v. 2.0¹⁸. Para la georreferenciación de los diferentes subtipos VIH de los pacientes incluidos en todos los clusters utilizamos ArcGIS Explorer Desktop Esri®, un visor con sistema de información geográfica, que nos permitió realizar un análisis espacial, de proximidad y la edición de un mapa personalizado, en nuestro caso, para el estudio de zonas geográficas con una mayor prevalencia y heterogeneidad de subtipos.

Resultados

Los pacientes estudiados fueron mayoritariamente hombres jóvenes (41 años), HSH (51,5%), nativos españoles (65,5%), que residen en la zona de Granada (43,7%) o Almería (36,9%) y que están infectados por subtipos B (65,2%).

De las 693 secuencias utilizadas para generar el árbol filogenético, 298 (43%) se agruparon en 77 clusters diferentes, con un valor medio de bootstrap de 97,12%. La gran mayoría de estos estaban

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3400628>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3400628>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)