

Infección por VIH-1 subtipo C. Primer caso informado en México

Lydia Guadalupe Rivera-Morales^{1*}, Itza Eloisa Luna-Cruz¹, Gerardo Ramos-Alfano¹, Adrián Geovanni Rosas-Taraco², Javier Ramos-Jiménez³, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo⁴, José Manuel Vázquez-Guillén¹, Moisés Armides Franco-Molina¹, Reyes Tamez-Guerra¹ y Cristina Rodríguez-Padilla¹

¹Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.;

²Departamento de Inmunología del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; ³Servicio de Infectología del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; ⁴Departamento de Pediatría e Infectología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades N.º 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey N.L. México

Resumen

El presente informe corresponde al primer caso de infección por el VIH-1 subtipo C descrito en México, cuyo diagnóstico fue establecido en un paciente de origen sudafricano que falleció en México por linfoma no Hodgkin asociado a SIDA. Aunque el subtipo B predomina en México, el caso aquí reportado resalta la importancia de realizar estudios epidemiológicos moleculares para monitorear la diseminación de los distintos subtipos de VIH-1.

PALABRAS CLAVE: SIDA. VIH. Subtipos de VIH-1.

Abstract

We herein report the first case of HIV-1 subtype C described in Mexico, which was detected in a South African patient who died in Mexico of an AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Although HIV-1 subtype B is the predominant virus circulating in Mexico, the case reported highlights the importance of molecular monitoring of the spreading of HIV-1 subtypes.

KEY WORDS: Acquired immunodeficiency syndrome. AIDS. Human immunodeficiency virus. HIV-1 subtypes.

Introducción

De acuerdo al Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), cerca de 33.4 millones de personas viven con VIH/SIDA¹. Se estima que el número de personas que viven con VIH en México es de 220,000, con una proporción hombre-mujer de 4.9-1^{2,3}. En la epidemia alrededor del mundo, el VIH-1 presenta una amplia variación genética y se

ha categorizado en los grupos M (mayor), N (nuevo), O (*outlier*) y recientemente el grupo P (relacionado al gorila)^{4,5}. La mayoría de las infecciones son causadas por el VIH-1 grupo M, el cual se divide en los subtipos A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J y K. La distribución de cada uno de estos subtipos alrededor del mundo no es uniforme y están asociados a ciertas áreas geográficas⁶⁻⁸. Además, cada subtipo presenta diferentes propiedades biológicas, entre las que se encuentran diferencias en la capacidad de adaptación, en tropismo y en la capacidad de adquirir resistencia a los antirretrovirales⁹. Se estima que el VIH-1 subtipo C es responsable de más del 50% de todas las infecciones a nivel mundial, además de que es el subtipo predominante en la epidemia devastadora en el sur de África y en algunas partes de Asia¹⁰⁻¹⁴. Por otro lado, el subtipo B es el subtipo más frecuente en

Correspondencia:

*Lydia Guadalupe Rivera-Morales
Laboratorio de Inmunología y Virología
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad Autónoma de Nuevo León
Av. Pedro de Alba y Manuel L. Barragán, s/n
Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza
C.P. 66451, Monterrey, N.L.
E-mail: lydia_rivera_@hotmail.com

Fecha de recepción: 26-01-2011

Fecha de aceptación: 01-09-2011

los EE.UU. (98%), con pequeñas contribuciones de otros subtipos y formas recombinantes circulantes¹⁵. En América Latina, el VIH-1 subtipo B es el responsable de la mayoría de los casos (74%), mientras que el subtipo C (13%), el F (4%) y las formas recombinantes circulantes (8%) son menos frecuentes¹⁵. Estudios previos sobre la epidemiología molecular en México demostraron que el subtipo B es el virus predominante; no obstante, son pocos los estudios que han evaluado la diversidad genética de las cepas del VIH-1 circulando en México^{16,17}. El objetivo de este estudio es presentar el primer caso de infección por VIH-1 subtipo C en un paciente originario de Sudáfrica pero que vivió en México durante ocho años antes de morir de SIDA, lo cual resalta la necesidad de realizar estudios epidemiológicos con el fin de documentar la introducción de otros subtipos en México.

Presentación del caso

Se trata de un paciente varón de 45 años de edad nativo de Sudáfrica, pero residente en México en tres lugares diferentes (Chiapas, Estado de México y Nuevo León) desde ocho años antes de su ingreso, el 14 de noviembre de 2002, en el Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» de la Ciudad de Monterrey, localizada al noreste de México. El paciente tenía una historia de múltiples parejas sexuales, herpes zoster en 1999, parálisis de Bell en 2002 y ocho meses con hiporexia, astenia, diaforesis profusa y pérdida de peso de alrededor de 25 kg. El diagnóstico de infección por el VIH se estableció en un hospital privado tres semanas antes de su ingreso, por lo cual inició tratamiento con zidovudina (AZT) + lamivudina (LAM) + hidroxiurea, agregándose náuseas, vómito y dolor abdominal difuso exacerbado con la ingestión de alimento. Ingresó con datos clínicos de abdomen agudo, por lo que fue sometido a laparotomía exploradora, en la que se encontró una úlcera gástrica perforada y datos de peritonitis secundaria. El diagnóstico histopatológico de la muestra quirúrgica obtenida de la úlcera gástrica fue de linfoma no Hodgkin de células grandes y la presencia de levaduras sugestivas de *Candida* sp. En el cultivo del líquido peritoneal se aisló *E. faecalis*.

En la evolución posquirúrgica el paciente desarrolló parálisis del 6.^º y 7.^º par craneales, paraplejia, fiebre, síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética (SSIHAD) con hiponatremia secundaria, datos clínicos de colangitis obstructiva, alteraciones psiquiátricas con alucinaciones visuales y auditivas, y delirio

con deterioro progresivo del estado de conciencia. El estudio citológico del líquido cefalorraquídeo mostró la presencia de células neoplásicas compatibles con linfoma. El paciente falleció 14 días después de su ingreso con el diagnóstico de SIDA, linfoma no Hodgkin de células grandes con infiltración metastásica en el sistema nervioso central y tracto digestivo, además de SSIHAD. No se realizó necropsia.

Para la determinación del subtipo viral se obtuvo una muestra de sangre total con anticoagulante, de la cual se separó el plasma. El ADN genómico se obtuvo de la capa de leucocitos utilizando el QIAamp Blood Kit (QIAGEN, Chatsworth, CA) siguiendo las instrucciones del fabricante. La amplificación de la región C2-V5 de la gp120 del VIH-1 presente en el gen *env* se realizó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidado. Los oligonucleótidos ED3 y ED14 fueron usados en la primera amplificación por PCR y ED5 y ED12 para la segunda amplificación, como fue descrito previamente por Delwart, et al.^{18,19}. El producto amplificado se clonó usando el vector pCR2.1 (Invitrogen, San Diego, CA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Posteriormente se purificó el ADN plasmídico usando el equipo QIAprep Spin Miniprep (QIAGEN, Chatsworth, CA). Un total de 10 clonas fueron obtenidas en ambos sentidos.

El análisis del alineamiento de la región C2-V5 se redujo a 891 nucleótidos correspondientes a la región comprendida entre la secuencia de nucleótidos 6,858 y 7,754 de la cepa de referencia HXB2 (n.^º de acceso en la base de datos de secuencias genéticas del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. K03455). Se realizó un alineamiento múltiple con el CLUSTAL W 2.0 utilizando varios subtipos de referencia de VIH-1 obtenidos de la base de datos del Laboratorio Nacional de los Álamos, California²⁰. El alineamiento fue realizado con el programa BioEdit y el análisis filogenético reveló que las secuencias del paciente se relacionan estrechamente con los subtipos de referencia del VIH-1 subtipo C, proporcionando evidencia de que este paciente fue infectado por el VIH-1 subtipo C (Fig. 1). La secuencia nucleotídica de la región C2-V5 de la gp120 del VIH-1 del paciente fue depositada en la base de datos del banco de genes internacional (GeneBank) con el número de acceso DQ452132.

Discusión

El caso aquí reportado corresponde a un paciente con SIDA originario de Sudáfrica pero que residía en México desde hacía ocho años antes de que el diagnóstico de infección por VIH fuera establecido;

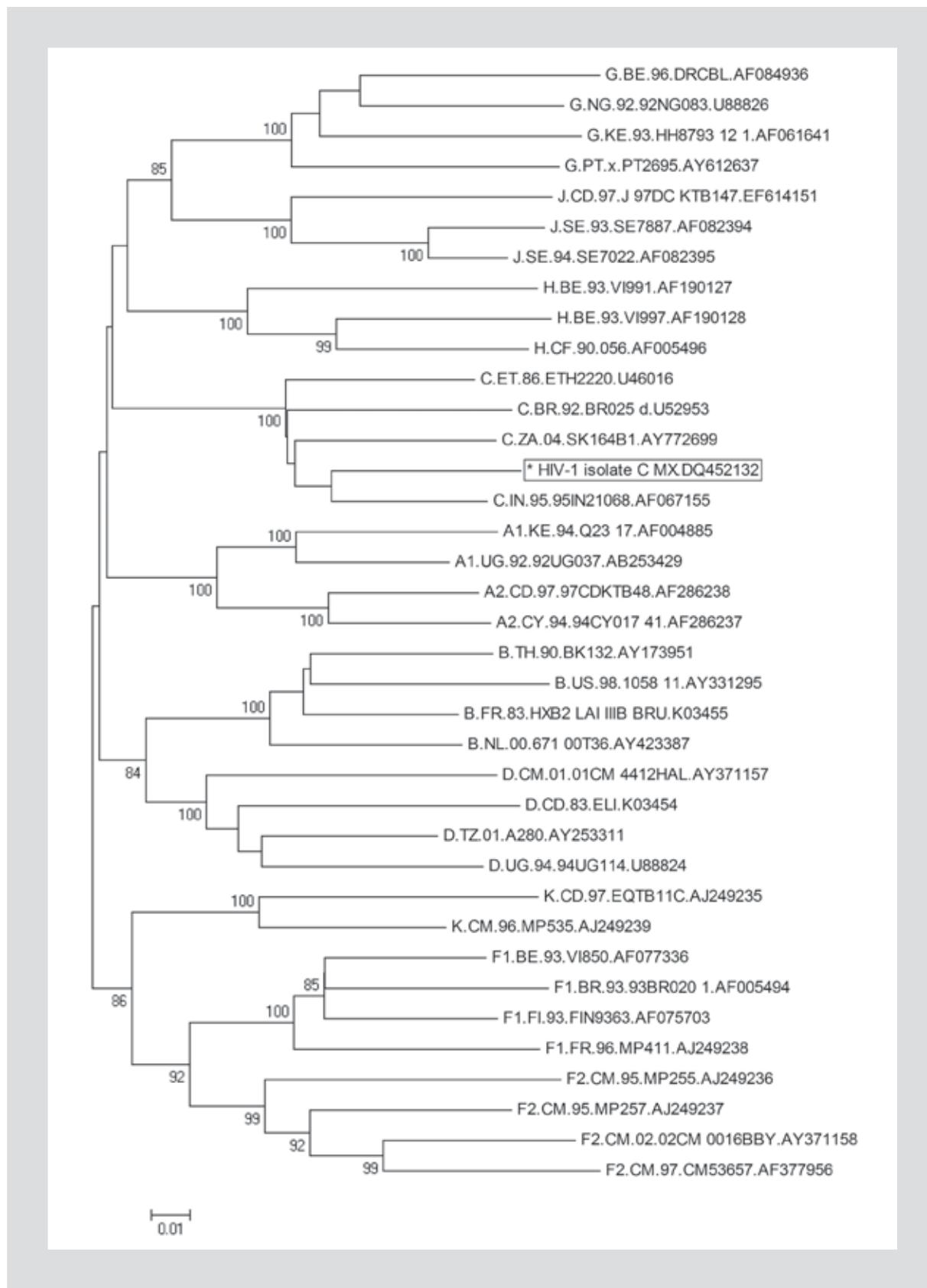


Figura 1. Relación filogenética del VIH-1 subtipo C aislado de un paciente originario de Sudáfrica pero que vivió en México durante ocho años (indicado con recuadro). El árbol se construyó utilizando el criterio de probabilidad máxima con el TREEFINDER, empleando las secuencias de referencia para los subtipos A-K basadas en la región C2-V5 del gen env del VIH-1.

no obstante, el paciente presentaba síntomas que sugerían deficiencia inmunológica desde tres años antes del diagnóstico de infección por VIH, como lo fue el cuadro de herpes zoster. Aunque el diagnóstico de infección por VIH-1 subtipo C se estableció en México, es probable que el paciente hubiera sido infectado en Sudáfrica antes de emigrar a México, puesto que ningún caso de infección por este subtipo ha sido reportado en este país¹⁷; en cambio, es prevalente en África del Sur²¹. Sin embargo, los autores no cuentan con información adicional sobre viajes del paciente a África o cualquier otro país después de su llegada a México ocho años antes del diagnóstico. Se ha demostrado que las altas tasas de viajes internacionales y de migración han contribuido a la diseminación de diversas enfermedades infecciosas, tales como influenza, dengue, hepatitis A y fiebre del oeste del Nilo, y que pueden estar jugando un papel importante en la distribución de los diferentes subtipos del VIH-1 en diversos países, y probablemente también en México^{16,22}. En este sentido, resulta relevante que el paciente haya residido en tres estados diferentes de la República Mexicana, lo cual, junto con la historia de múltiples parejas sexuales, pudo haber contribuido a la diseminación de este subtipo dentro del país.

Estudios sobre la distribución del VIH-1 constituyen referencias importantes para el establecimiento de políticas de salud y vigilancia epidemiológica. Diversos estudios epidemiológicos en países latinoamericanos como Paraguay, Venezuela, Colombia, Perú y Ecuador indican que el subtipo B es la cepa predominante, aunque también se ha reportado la ocurrencia de casos esporádicos por otros subtipos virales como el C y el F²³⁻²⁵. Con la excepción de Cuba, en la región del Caribe el subtipo B es también el más comúnmente reportado²⁶. En Brasil, el subtipo circulante más común también es el B, sin embargo, existen algunos reportes que indican la presencia de los subtipos C y F, lo que ha dado lugar a la necesidad de una vigilancia permanente. En otros países sudamericanos, como Argentina y Uruguay, se ha reportado la presencia esporádica de casos de infección por el subtipo C, los cuales pudieran estar relacionados con los aislados brasileños²⁷. Como en EE.UU. y Canadá, en México prevalece el subtipo B, sin embargo, no existen reportes de la presencia de otros subtipos^{16,17}.

Debido a que la progresión del SIDA puede diferir en función del subtipo viral infectante y a que el subtipo C es actualmente considerado como uno de los más virulentos¹⁵, el caso aquí reportado puede tener implicaciones epidemiológicas importantes. Aunque el

paciente falleció tres semanas después de haber sido diagnosticado con infección por el VIH-1 y que él había experimentado síntomas sugestivos de SIDA tres años atrás, los autores desconocen en qué momento el paciente adquirió la infección. No obstante, el hecho de que haya sobrevivido hasta tres años después de la aparición de los primeros indicios de deficiencia inmunitaria y que no estuvo bajo tratamiento antirretroviral sugiere una progresión no agresiva. Por otra parte, aunque algunos estudios indican que el subtipo C puede desarrollar resistencia a los antirretrovirales más rápido que otros subtipos²⁸, en el paciente aquí reportado no se realizaron ensayos para probar la resistencia a antirretrovirales.

Aunque es generalmente aceptado que el subtipo B del VIH-1 predomina en América, los estudios que describen las variaciones genéticas de los aislados del VIH-1 en la mayoría de los países de América Latina son limitados. Estos estudios son necesarios debido a la frecuencia creciente de aislados diferentes del subtipo B recientemente reportados en algunos países de América del Sur²⁸. Como se comentó previamente, en México el subtipo predominante es también el B, y para el conocimiento de los autores el caso aquí reportado corresponde al primer paciente infectado por un subtipo diferente al B que estaba viviendo y murió en México, lo cual podría tener implicaciones en el comportamiento de la epidemia en este país y demuestra la importancia de la realización de estudios para determinar la epidemiología molecular y la contribución de otros subtipos del VIH-1 en México.

Agradecimientos

Este estudio fue apoyado por fondos del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) CO1-46101 y la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, PAICYT CN886-04. Agradecemos el apoyo técnico recibido por parte de José Dávila Velderrain.

Bibliografía

1. UNAIDS. 2009 AIDS Epidemic Update. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2009. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/>
2. Secretaría de Salud, México. 2009. Casos de SIDA en México (Cifras a 31 de marzo de 2009). Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA). Disponible en: <http://www.censida.salud.gob.mx/>
3. Magis C, Hernández M. Epidemiología del SIDA en México. En: Cordero JA, Ponce de León S, Valdespino JL (eds). 25 Años de SIDA en México. Logros, Desaciertos y Retos. México: Secretaría de Salud; 2008. p. 85-103.
4. Buonaguro L, Tornesello ML, Buonaguro FM. Human immunodeficiency virus type 1 subtype distribution in the worldwide epidemic: pathogenetic and therapeutic implications. *J Virol*. 2007;81:10209-19.

5. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med.* 2009;15:871-2.
6. Kuiken C, Foley B, Marx P, et al (eds). HIV sequence compendium 2009. Published by Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory; 2009.
7. Novitsky VA, Rybak N, McLane MF, et al. Identification of human immunodeficiency virus type 1 subtype C Gag-, Tat-, Rev-, and Nef-specific elispot-based cytotoxic T-lymphocyte responses for AIDS vaccine design. *J Virol.* 2001;75:9210-28.
8. Novitsky VA, Smith UR, Gilbert P, et al. Human immunodeficiency virus type 1 subtype C molecular phylogeny: consensus sequence for an AIDS vaccine design? *J Virol.* 2002;76:5435-51.
9. Leal E, Villanova FE. Diversity of HIV-1 subtype B: implications to the origin of BF recombinants. *PLoS One.* 2010;5(7):e11833.
10. Brookmeyer R, Mehendale SM, Pelz RK, et al. Estimating the rate of occurrence of new HIV infections using serial prevalence surveys: the epidemic in India. *AIDS.* 1996;10:924-5.
11. Esperanza J, Bhamarapravati N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, when, where, and how? *Lancet.* 2000;355:2061-6.
12. Essex M. Human immunodeficiency viruses in the developing world. *Adv Virus Res.* 1999;53:71-88.
13. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, et al. The emerging genetic diversity of HIV. The importance of global surveillance for diagnostics, research, and prevention. *JAMA.* 1996;275:210-6.
14. Lole KS, Bollinger RC, Paranjape RS, et al. Full-length human immunodeficiency virus type 1 genomes from subtype C-infected seroconverters in India, with evidence of intersubtype recombination. *J Virol.* 1999;73:152-60.
15. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS.* 2006;20:13-23.
16. Eyzaguirre L, Brouwer KC, Nadai Y, et al. First molecular surveillance report of HIV type 1 in injecting drug users and female sex workers along the U.S.-Mexico border. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:331-4.
17. Rivera-Morales LG, Novitsky VA, Trujillo JR, et al. The molecular epidemiology of HIV type 1 of men in Mexico. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2001;17:87-92.
18. Delwart EL, Shpaer EG, Louwagie J, et al. Genetic relationships determined by a DNA heteroduplex mobility assay: analysis of HIV-1 env genes. *Science.* 1993;262:1257-61.
19. Novitsky VA, Montano MA, Essex M. Molecular epidemiology of an HIV-1 subtype A subcluster among injection drug users in the Southern Ukraine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1998;14:1079-85.
20. Larkin MA, Blackshields G, Brown NP, et al. Clustal W and clustal X version 2.0. *Bioinformatics.* 2007;23:2947-8.
21. Papathanasopoulos MA, Vardas E, Wallis C, et al. Characterization of HIV type 1 genetic diversity among South African participants enrolled in the AIDS vaccine integrated project (AVIP) study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26:705-9.
22. Field V, Gautret P, Schlagenhauf P, et al. Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008. *BMC Infect Dis.* 2010;10:330.
23. Aguayo N, Laguna-Torres VA, Villafane M, et al. Epidemiological and molecular characteristics of HIV-1 infection among female commercial sex workers, men who have sex with men and people living with AIDS in Paraguay. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:225-31.
24. Rangel HR, Garzaro D, Gutiérrez CR, et al. HIV diversity in Venezuela: predominance of HIV type 1 subtype B and genomic characterization of non-B variants. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25:347-50.
25. Sánchez GI, Bautista CT, Eyzaguirre LM, et al. Short report: Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus-infected individuals in Medellin, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:674-7.
26. Nadai Y, Eyzaguirre LM, Sill A, et al. HIV-1 epidemic in the Caribbean is dominated by subtype B. *PLoS One.* 2009;4:e4814.
27. Fontella R, Soares MA, Schrago CG. On the origin of HIV-1 subtype C in South America. *AIDS.* 2008;22:2001-11.
28. Montano SM, Sánchez JL, Laguna-Torres A, et al. Prevalences, genotypes, and risk factors for HIV transmission in South America. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:57-64.