

Identificación de clusters de transmisión de rápido crecimiento en España mediante el uso de la epidemiología molecular del VIH-1 y su aplicación en Salud Pública.

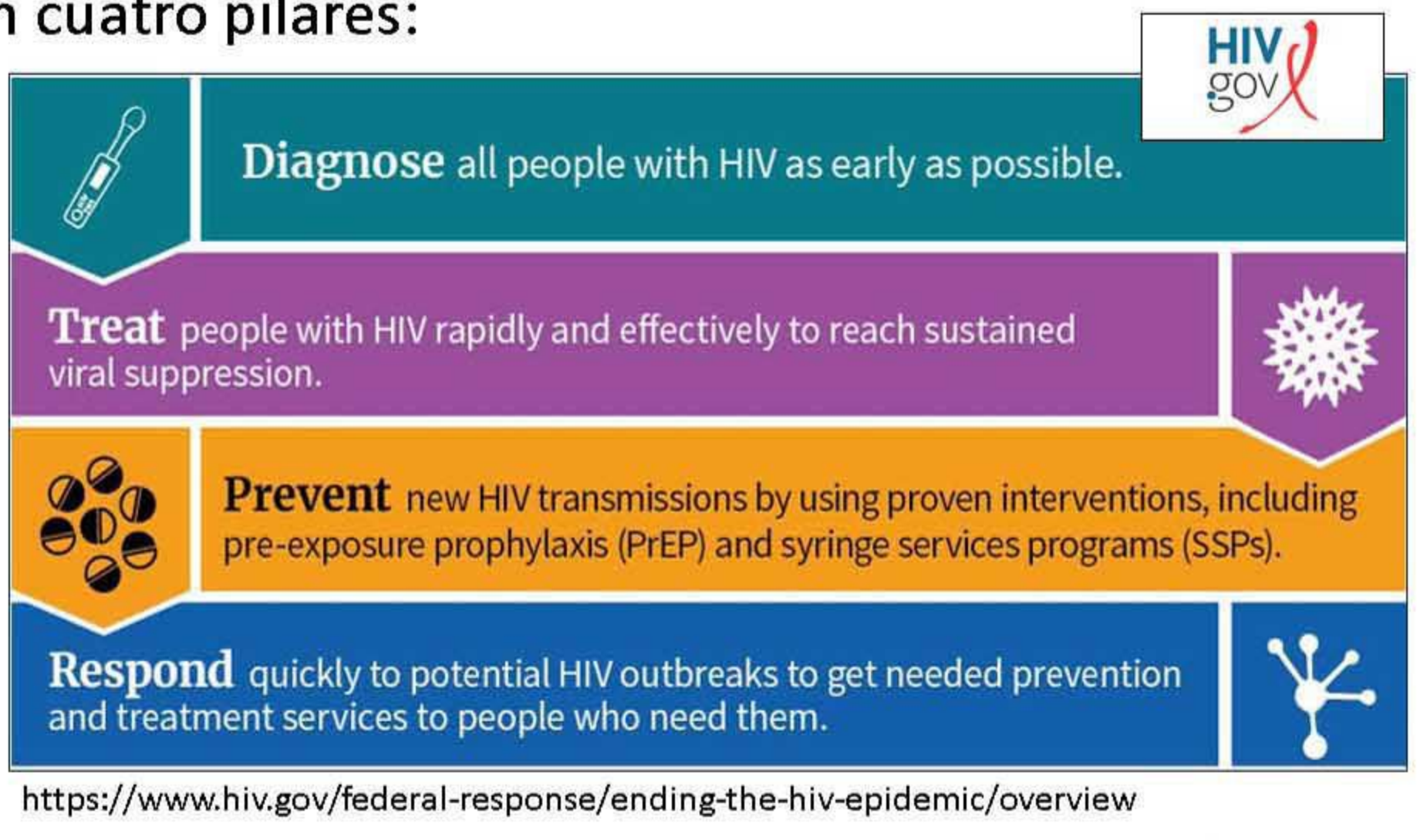
Horacio Gil^{1*}, Elena Delgado¹, Sonia Benito¹, Mónica Sánchez¹, Javier E. Cañada¹, Elena García Bodas¹, Miguel Thomson¹, Grupo de Estudio de Nuevos Diagnósticos de VIH En España

¹Unidad de Biología y Variabilidad del VIH (UBVVIH), Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda (Madrid). *hgil@isciii.es

ANTECEDENTES

Para reducir el número de infecciones por VIH-1 en EE.UU. en un 90% para 2030, se ha diseñado un plan estratégico basado en cuatro pilares:

- 1) Diagnóstico temprano
- 2) Tratamiento rápido y efectivo
- 3) PrEP (Profilaxis Pre-exposición)
- 4) Respuesta rápida frente a brotes de VIH-1, basada en la identificación de clusters de transmisión (CT) de rápido crecimiento (CTRC) y la implementación de medidas para evitar su expansión.

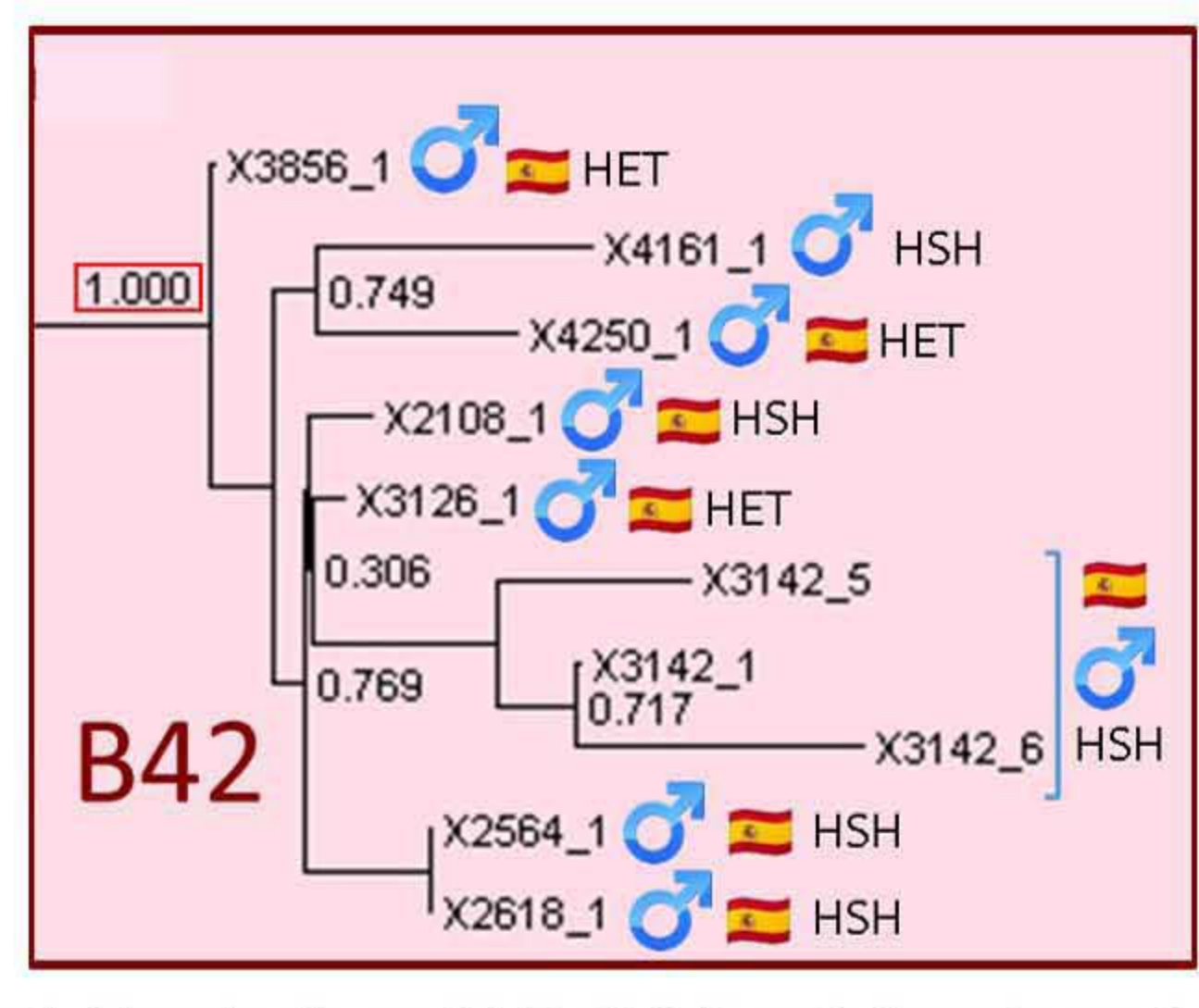


MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes incluidos en el estudio

11656 individuos infectados por VIH-1 atendidos en centros sanitarios de 14 comunidades autónomas de España entre 1999-2019, cuyas muestras fueron recibidas para el estudio de resistencias a antiretrovirales y/o vigilancia epidemiológica molecular en la UBVVIH.

- ### Análisis filogenético
- Secuencias parciales de *pol*
 - Método aproximado de máxima verosimilitud con Fasttree 2 (Shimodaira-Hasegawa-like).
 - Cálculo de la distancia genética (DG) con MEGA7.



Definición de CT

- Agrupación de 4 o más infecciones.
- Soporte filogenético en los nodos $\geq 0,95$.

Definición de CTCR

- CTs con al menos 1 Nuevo Diagnóstico (ND) en 2019.
- Incremento en tamaño de 5 o más NDs a lo largo de un año.

OBJETIVO

En este estudio analizamos los posibles CTCRs que detectamos en España en el año 2019 para explorar la utilidad de implementar un sistema de vigilancia epidemiológica molecular de VIH-1.

RESULTADOS

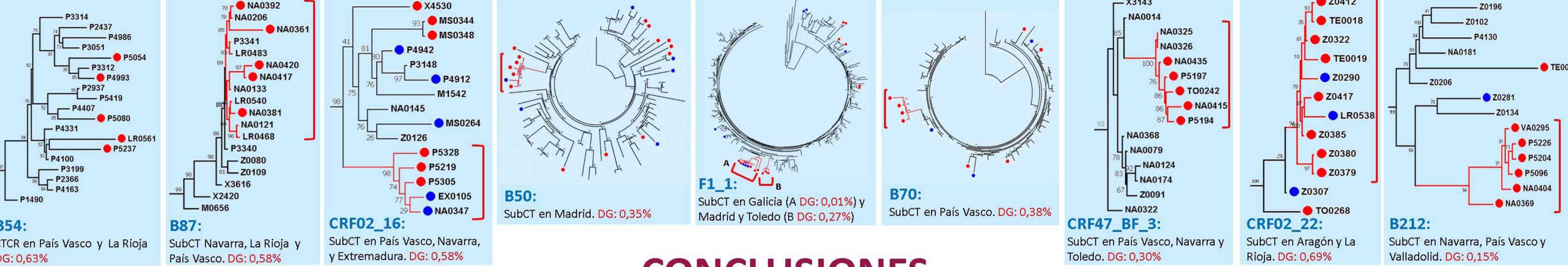
- El 34,4% (n= 4008) de los pacientes se encontraron asociados a alguno de los 382 CTs identificados. El 44% (292/672) de los NDs en 2019 se incluyeron en 136 CTs.
- Se han identificado 16 CTCR con un incremento entre 5 y 15 NDs en un año.
- El 37,5% (6/16) de los CTCRs correspondieron a formas genéticas no B.
- La mayoría de CTCR están formados por hombres y su vía principal de transmisión es HSH.
- 9 CTCRs presentaron DG <0,7% (en su conjunto o en algún subcluster) que sugiere que se está produciendo una rápida propagación.
- 4 CTCRs cumplen los criterios establecidos por el CDC (DG $\leq 0,5\%$ y al menos 5 NDs) para considerar una alerta frente a un brote VIH-1 (Oster y cols. J.Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2018.79:543-550).

Tabla 1: Características de los CTCR identificados en el estudio

CTCR	Tamaño	Incremento	% Hombres	% Españoles	Distribución principal por CC.AA. ¹	Vía Transmisión ²	Comienzo	DG CTCR	DG subCT	Incremento subCT
A1_1	70	6	96%	74%	GA(34%) y NA (31%)	HSH	2006	2,10%		
B12	31	5	100%	68%	PV (74%)	HSH	2009	1,19%	1,09%	5
B167	27	7	100%	89%	MD(41%) y CM (48%)	HSH	2006	1,70%	1,04%	6
B170	28	5	100%	94%	MD (82%)	HSH	2010	1,04%		
B212*	14	7	100%	71%	AR(43%) y PV(29%)	HSH	2014	1,12%	0,15%	6
B219	10	5	100%	38%	CV(40%) y PV(40%)	HSH	2008	3,60%	1,06% y 1,61%	3 y 2
B50*	79	15	96%	83%	MD(37%), EX(18%) y PV(20%)	HSH	2007	0,91%	0,35%	5
B54	19	5	58%	58%	PV(95%)	HT	1989	0,63%		
B55	8	5	88%	29%	PV(50%)	Sexual	2003	2,92%	1,17%	4
B70	62	12	94%	88%	PV(90%)	HSH	2008	0,31%	0,38%	4
B87	18	5	100%	94%	NA (44%)	HSH	2012	0,69%	0,58%	5
CRF02_1	82	12	90%	79%	PV(40%), AR(22%) y MD(20%)	HSH	2008	0,93%	0,81%	3
CRF02_16	15	6	87%	73%	PV(40%) y MD(27%)	Sexual	2012	1,28%	0,58%	3
CRF02_22	10	8	80%	67%	AR(60%)	Sexual	2018	1,07%	0,69%	8
CRF47_BF_3*	14	5	93%	57%	NA(64%)	HSH	2011	1,03%	0,30%	5
F1_1*	203	14	95%	84%	GA(68%) y MD(16%)	HSH	2000	0,29%	0,01% y 0,27%	5 y 3

* CTCR que cumplen los criterios del CDC para lanzar una alerta. 1. AR: Aragón; CM: Castilla La Mancha; CL: Castilla y León; CV: Comunidad Valenciana; EX: Extremadura; GA: Galicia; MD: Madrid; NA: Navarra; LR: La Rioja; PV: País Vasco. 2. HSH: Hombres que tienen sexo con hombres. HT: Heterosexual.

Figura 2: CTCR de especial interés con DG <0,70%.



CONCLUSIONES

- Se han identificado 16 CTCR que están expandiéndose activamente en España.
- La transmisión entre HSH es la predominante entre los CTCRs.
- La detección de distancias genéticas pequeñas en algunos de los CTCR y/o subCTs, está identificando frecuentes transmisiones que están ocurriendo en un periodo de tiempo corto, en ocasiones en zonas geográficas muy concretas, siendo candidatos para una intervención en salud pública destinada a frenar su rápida propagación.
- Hemos encontrado 4 CTCRs que cumplen los criterios del CDC para lanzar una alerta para el control de un posible brote de VIH-1.
- Son necesarios estudios adicionales para determinar qué criterios deben de tener los CTCR en nuestro contexto para lanzar una alerta.
- La epidemiología molecular debería incluirse como una herramienta más dentro de las diferentes estrategias para el control de la epidemia por VIH-1.

FINANCIACIÓN:

- Acción Estratégica en Salud Intramural (AESI), Instituto de Salud Carlos III, Proyecto PI16CIII/00033 y PI19CIII/00042 .
- Red de Investigación en SIDA (RIS), Instituto de Salud Carlos III, Plan Nacional I+D+I, Proyecto RD16ISCIII/0002/0004.
- Convenio de colaboración con la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia. MVI 1004/16.
- Convenio de colaboración con Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. MVI 1001/16.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos a José Antonio Taboada de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia por su apoyo en la realización de estos estudios y a la Unidad de Genómica del Instituto de Salud Carlos III por su asistencia técnica en secuenciación.

GRUPO DE ESTUDIO DE NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH EN ESPAÑA:

País Vasco: Hospital de Basurto: Ramón Cisterna, Josefa Muñoz, M^a Dolores Suárez, M^a Carmen Nieto, María Zurifi Zubero; Hospital de Cruces: Luis Elorduy Otazua, Leyre López Soria, Carmen Gómez, Koldo Aguirrebengoa; Hospital de Galdakao: M^a José López de Goicoechea, José Mayo; Hospital Donostia: Carlos Gustavo Cilla Eguiluz, Julio Arrizabalaga, José Antonio Iribarren, M^a Julia Echevarría. Hospital Universitario de Álava: M^a Jesús Lezaun, José Joaquín Portu. **Galicia:** A Coruña: Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol: Ana Mariño, Patricia Ordóñez, Hortensia Álvarez; Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña: Ángeles Cañizares, M^a Ángeles Castro. Lugo: Hospital Universitario Lucus Fernández: M^a Amparo Coira, M^a José López-Álvarez; Ourense: Complejo Hospitalario Universitario de Ourense: Juan García Costa, Ricardo Fernández Rodríguez, Raúl Rodríguez; Pontevedra: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo: Celia Miralles, Antonio Ocampo, Sonia Pérez Castro, Jorge Julio Cabrera; Complejo Hospitalario de Pontevedra: Julio Díz, Matilde Trigo. **Navarra:** Complejo Hospitalario de Navarra: Carmen Ezpeleta Baquedano, Aitziber Aguinaga, María Gracia Ruiz de Alda. **Madrid:** Centro Sanitario Sandoval: Jorge del Romero, Carmen Rodríguez, Mar Vera, Oscar Ayerdi; Hospital de Fuenlabrada: Santiago Prieto Menchero, M^a Isabel García Arata; Hospital Clínico San Carlos: Esther Culebras, Icíar Rodríguez-Avilá; Fundación Jiménez Díaz: Raquel Téllez. **Castilla y León:** Hospital Clínico Universitario de Valladolid: Carmen Hinojosa Mena-Bernal; Hospital Río Hortega: Carmen Ramos Sánchez, Pablo Bachiller. **La Rioja:** Hospital San Pedro: José Ramón Blanco, Miriam Blasco. **Aragón:** Hospital Universitario Miguel Servet: Ana M^a Martínez Sapiña. **Castilla-La Mancha:** Hospital General Virgen de la Luz (Cuenca): Enrique Prada; Hospital General Universitario de Ciudad Real: Isabel Barba; Hospital Virgen de la Salud (Toledo): César Gómez; Hospital Universitario de Guadalajara: Alejandro González Praetorius. **Comunidad Valenciana:** Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant: Fernando Buñuel, Ana Infante.