



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Artículo especial

Situación actual de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 y el Virus linfotrópico de células T humano en España

Ana Treviño *, Vicente Soriano y Grupo Español para el Estudio del VIH-2 y HTLV

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de febrero de 2010

Aceptado el 14 de abril de 2010

On-line el 8 de junio de 2010

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana

tipo 2

HTLV

Virus de la inmunodeficiencia humana

tipo 1

Epidemiología

España

RESUMEN

En 1989 se fundó el Grupo para el estudio del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 2 y el HTLV en España. Desde entonces se han comunicado un total de 144 casos de infección por el HTLV-1 y 717 casos de infección por el HTLV-2. La mayor parte de los pacientes infectados por el HTLV-1 son inmigrantes, principalmente procedentes de Latinoamérica y, en menor medida, de África subsahariana. Un total de 34 pacientes habían desarrollado clínica asociada a la infección por HTLV-1: 21 paraparesia espástica y 13 leucemias. El perfil mayoritario de pacientes con infección por el HTLV-2 es el de varones, nativos españoles, drogadictos intravenosos y coinfectados por el VIH-1. Recientemente, se ha introducido el cribado de anti-HTLV en los centros de transfusiones de la mayoría de las comunidades autónomas, por el momento entre personas de grupos de riesgo como los inmigrantes de áreas endémicas para HTLV-1. Con respecto a la infección por el VIH-2, se han comunicado 30 nuevos casos en el año 2009, con lo que el total asciende a 216. La mayoría son varones, oriundos de África subsahariana.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S.L.

Current situation of human immunodeficiency virus type 2 and Human T lymphotropic virus in Spain

ABSTRACT

The Spanish HIV-2 and HTLV Group was founded in 1989. Since then, a total of 144 cases of HTLV-1 and 717 cases of infection with HTLV-2 have been reported. Most patients infected with HTLV-1 are immigrants from Latin America and Sub-Saharan Africa. A total of 34 patients had developed diseases associated with HTLV-1: 21 tropical spastic paraparesis and 13 leukemias. The profile of patients infected with HTLV-2 is of males, native Spaniards, intravenous drug users and coinfecting with HIV-1. The majority of transfusion centres in Spain have recently introduced anti-HTLV screening of blood donors, at the moment only among persons coming from HTLV-1 endemic areas. In 2009 a total of 30 new HIV-2 cases were reported, making a total of 216 so far. Most are male, originating from Sub-Saharan Africa.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L.

Keywords:

Human immunodeficiency virus type 2

HTLV

Human immunodeficiency virus type 1

Epidemiology

Spain

El pasado 16 de diciembre de 2009 tuvo lugar en el Hospital Carlos III la XX Reunión del «Grupo para el Estudio del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 2 y HTLV». Como en años anteriores, se reunieron cerca de 50 expertos nacionales para analizar la situación de la infección por estos retrovirus en España. El grupo se creó hace 20 años con el fin de proporcionar información periódica sobre las epidemias por retrovirus distintos del VIH-1 en nuestro país. En paralelo se llevó a cabo la creación de un registro nacional de casos, que se actualiza periódicamente. A la vez, el grupo promueve estudios periódicos para monitorizar la prevalencia de

infección y enfermedad en diferentes grupos de población. Sobre la base de los resultados de estos estudios se comunican diferentes recomendaciones de salud pública^{1,2}. La jornada se dividió en dos sesiones, una primera dedicada a la infección por los HTLV y una segunda sesión centrada en la infección por el VIH-2.

Se estima que existen entre 15 y 20 millones de personas infectadas por el HTLV-1 en el mundo³. Existen áreas de elevada endemidad en zonas de Japón, el Caribe, África ecuatorial, centro y sur de América, algunas islas del sur del Pacífico y determinadas regiones de Irán⁴. En el resto del mundo, la prevalencia de infección por el HTLV-1 es baja. En España, y hasta diciembre de 2009, se había comunicado un total de 144 casos de infección por el HTLV-1. Del total de casos, el 26% correspondía a personas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.trevino.rc@gmail.com (A. Treviño).

nacidas en España, mientras que el resto eran inmigrantes de zonas donde la infección por el HTLV-1 es endémica (el 54% de Sudamérica y el 18% de África). El contacto heterosexual es la vía de contagio primaria del HTLV-1 en esta población. En lo referente a la distribución geográfica, la mayor parte de casos de infección por HTLV-1 se han comunicado en Cataluña (n=49), Madrid (n=43), Galicia (n=17) y País Vasco (n=11).

La infección por el HTLV-1 se asocia principalmente a 2 enfermedades, que generalmente son incurables. Se trata de la tropical spastic paraparesis, (TSP, 'paraparesia espástica tropical'), o HTLV-1 associated myelopathy (HAM, 'mielopatía asociada al HTLV-1'), y la adult T-cell leukemia (ATL, 'leucemia de células T del adulto')^{5,6}. En España, y hasta diciembre de 2009, se había identificado a 34 sujetos con alguno de estos procesos, lo que supone un 23% del total. Se trata de 21 casos de TSP/HAM y 13 de ATL. El resto de los pacientes infectados por HTLV-1 permanecen asintomáticos.

Los nuevos casos de infección por el HTLV-1 diagnosticados a lo largo del año 2009 fueron 21, más que en años previos. Una tercera parte de ellos se identificó a raíz del cribado de anti-HTLV introducido recientemente en el Banc de Sang i Teixits de Catalunya en donantes procedentes de América Central y del Sur. Todos los nuevos casos eran personas extranjeras: 18 procedían de Latinoamérica (8 de Perú) y 3 de África (1 de Guinea Ecuatorial, uno de Senegal y uno del Sáhara Occidental). Además, se diagnosticó a 6 de ATL (4 en Cataluña, 1 en Vigo y 1 en Madrid), 2 de TSP/HAM y uno de neuropatía periférica probablemente asociada al HTLV-1. Como es de esperar, la mayoría de pacientes diagnosticados de ATL fallecieron pocos meses después del diagnóstico.

La carga proviral del HTLV-1 es un marcador útil en el seguimiento de estos pacientes⁷. La media de carga proviral en los pacientes españoles infectados por el HTLV-1 es mayor en los pacientes sintomáticos con TSP/HAM o ATL respecto a los pacientes asintomáticos. Como novedad en el tratamiento de la infección por el HTLV-1, durante el año 2009 se trató a 2 pacientes con TSP/HAM de larga evolución con raltegravir, un inhibidor de la integrasa del VIH-1, que podría tener actividad frente a la integrasa del HTLV-1. Sin embargo, no se observó beneficio alguno durante 6 meses de tratamiento, ni en relación a la sintomatología ni en la carga proviral.

Con respecto a la infección por el HTLV-2, durante el año 2009 se comunicaron 24 nuevos casos, con lo que el total nacional hasta la fecha asciende a 717. El perfil mayoritario de pacientes con infección por el HTLV-2 sigue siendo el de varones, nativos españoles, antiguos adictos a drogas por vía parenteral y coinfectados por el VIH-1. Cabe destacar que en un solo hospital de Zaragoza se diagnosticó en el año 2009 un total de 16 casos, la mayoría en sujetos que estaban en prisión y estaban coinfectados por el VIH o el VHC.

A lo largo del año 2009 se ha llevado a cabo un nuevo estudio de corte hospitalario para analizar la prevalencia de infección por HTLV en España. Las muestras se recogieron de forma consecutiva para minimizar los sesgos en 15 hospitales distribuidos por toda la geografía española. Los datos preliminares comunicados en la reunión se referían a un total de 5.784 muestras examinadas. Se detectó a 4 sujetos infectados por el HTLV-1 y a 6 por el HTLV-2. Además, en 4 muestras, la serorreactividad HTLV en el *western blot* resultó indeterminada. Es de subrayar que en un estudio similar realizado en 2008 en el que se examinaron 5.742 muestras no se identificó ningún caso de infección por el HTLV-1, aunque sí hubo casos de infección por el HTLV-2².

En otro estudio llevado a cabo por el grupo en los años 2008 y 2009 se analizó la prevalencia de infección por el HTLV en el colectivo de hemodializados, que por sus características clínicas podría presentar un mayor riesgo de infección por HTLV

respecto a la población general. Se examinó un total de 820 pacientes, la gran mayoría nativos españoles y no se encontró ningún caso de infección por el HTLV. Este resultado confirma que el HTLV (a diferencia del VIH, el VHB o el VHC) solo se transmite por productos celulares.

Durante la reunión se discutió la conveniencia de introducir el cribado de anti-HTLV en todos los centros de transfusiones españoles, tal como se viene haciendo en otros países europeos del entorno, como Francia, Portugal o Gran Bretaña⁸. Quedó de manifiesto la necesidad de unificar criterios entre las distintas comunidades autónomas y de valorar conjuntamente la formulación de una recomendación, ya sea en el sentido de realizar un cribado universal de todos los donantes de sangre o bien restringirlo a los donantes procedentes de zonas endémicas. En Cataluña se ha aplazado la introducción del cribado universal de anti-HTLV en el banco de sangre. Con el fin de evaluar su necesidad, se está realizando un examen de 100.000 donaciones, en el que se criban lotes de 48 muestras para abaratar costes y se analiza de forma individual solo aquellas muestras procedentes de sujetos oriundos de América del Sur y Central, tal como se está haciendo desde febrero de 2008 en esta comunidad autónoma.

En el año 2005 se describieron 2 nuevos HTLV, denominados HTLV-3 y HTLV-4⁹. Ambas variantes del HTLV se identificaron en sujetos nativos de Camerún. Hasta ahora no se han asociado con ninguna patología, aunque esto podría explicarse por los pocos casos identificados hasta la fecha, 3 infectados por el HTLV-3 y uno por el HTLV-4. En cuanto al diagnóstico de la infección por estos nuevos HTLV, suelen mostrar reactividad con ELISA para el HTLV-1/2, pero muestran pocas bandas reactivas en el *western blot* de estos virus. Por tanto, para confirmar el diagnóstico de infección por el HTLV-3 o el HTLV-4, es necesario recurrir a técnicas de biología molecular y demostrar secuencias específicas de estos retrovirus^{10,11}.

En la sesión de la tarde se actualizó el registro de casos de infección por el VIH-2. Hasta diciembre de 2009 se habían comunicado 216 casos en España, 30 de ellos en el último año. Se trata mayoritariamente de varones (n=142), originarios de África subsahariana (n=161), aunque 39 casos son nativos españoles. La principal vía de contagio es la heterosexual, con 142 casos. Existen 22 pacientes con infección dual VIH-1+VIH-2, lo que supone un 10% del registro. La mayor parte de casos de infección por el VIH-2 se ha comunicado en Cataluña (n=81) y Madrid (n=45). La distribución geográfica en España se relaciona con las zonas donde se concentra la mayor parte de inmigrantes africanos, como es el caso más reciente de Almería, donde se han comunicado 10 casos sólo en el último año. En el momento de entrada en el registro, que coincide en la mayoría de las ocasiones con el momento del diagnóstico, el 31% de los pacientes infectados por el VIH-2 tenía una cifra de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/mm³. Como es conocido, paradójicamente, la carga viral plasmática solo fue detectable en un 36% de los casos.

Los nuevos inhibidores de la integrasa del VIH-1 (raltegravir y elvitegravir) son activos frente al VIH-2^{12,13}. Hasta la fecha, 6 pacientes infectados por el VIH-2 en España han recibido tratamiento con raltegravir. Tres de ellos han fracasado virológicamente y han seleccionado las mutaciones Q148 K/R o N155 H en el gen de la integrasa, que coinciden con las seleccionadas por el VIH-1^{14–16}.

Por último, se discutieron los resultados obtenidos por la cohorte europea de pacientes infectados por el VIH-2, en la que participa el grupo español. Esta cohorte intenta responder cuestiones como cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral y cuál es la mejor combinación de antirretrovirales. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en el año 2009, se concluyó que la respuesta inmunológica y virológica es menor en los pacientes infectados por el VIH-2 respecto a los portadores del VIH-1.

Además, es particularmente subóptima cuando se utilizan 3 análogos de nucleósidos en comparación con 2 de ellos más un inhibidor de la proteasa. Por tanto, las guías de tratamiento de la infección por el VIH-2 deberían recomendar el uso de inhibidores de la proteasa en la primera línea de tratamiento¹⁷.

La importancia de la infección por el VIH-2 y los HTLV es creciente en nuestro medio, en buena parte avivada por la importante ola de inmigración de población de regiones endémicas. Es menester concienciar a los profesionales sanitarios sobre la circulación de estos virus en nuestro medio, especialmente en relación con las dificultades diagnósticas que pueden ocasionar, las manifestaciones clínicas posibles y las particularidades de tratamiento. Pensamos que los estudios llevados a cabo por el grupo español son importantes para dar respuesta a muchas de las preguntas no resueltas más urgentes en relación con la infección por el VIH-2 o los HTLV. Es el caso del conocimiento de la prevalencia de infección por el HTLV en gestantes, en donantes de sangre y en pacientes hemodializados, que están permitiendo tomar las medidas preventivas más adecuadas para prevenir la transmisión del virus en nuestro entorno. Con respecto a la infección por el VIH-2, es necesario recordar la necesidad de excluir esta infección en oriundos de zonas endémicas y la dificultad del protocolo terapéutico. Así, no son activos los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos ni los inhibidores de la fusión^{18,19}. Además, la susceptibilidad a los inhibidores de la proteasa es variable (p. ej., escasa para fosamprenavir), así como la barrera genética frente al desarrollo de resistencias²⁰. La posición geográfica de España y sus vínculos con países africanos y latinoamericanos, junto con los resultados obtenidos en los últimos 20 años, dan sentido a la necesidad de apoyar el trabajo continuo de un grupo de trabajo español en el área de estas infecciones.

Grupo Español para el Estudio del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 y el HTLV

C. Rodríguez y J. del Romero (Centro Sanitario Sandoval, Madrid); C. Tuset, G. Marcaida y T. Tuset (Hospital General Universitario, Valencia); E. Caballero e I. Molina (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); A. Aguilera, J.J. Rodríguez-Calviño, S. Cortizo y B. Regueiro (Hospital Conxo-CHUS, Santiago); R. Benito y M. Borrás (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza); R. Ortiz de Lejarazu y J.M. Eirós (Hospital Clínico Universitario, Valladolid); J.M. Miró, M. Lopez-Díez, M.M. Gutiérrez y T. Pumarola (Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona); J. García e I. Paz (Hospital Cristal-Piñor, Orense); E. Calderón y M. Leal (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); CIBER de Epidemiología y Salud Pública; F. Capote (Hospital Puerta del Mar, Cádiz); A. Vallejo, F. Dronda y S. Moreno (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); D. Escudero (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona); E. Pujol (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); M. Trigo, J. Diz, P. Álvarez, S. Cortizo y M. García-Campello (Complejo Hospitalario, Pontevedra); M. Rodríguez-Iglesias (Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz); A. Hernández-Betancor y A. M. Martín (Hospital Insular, Las Palmas de Gran Canaria); J.M. Ramos, F. Gutiérrez y J.C. Rodríguez (Hospital General, Elche); C. Gómez-Hernando (Complejo Hospitalario Virgen de la Salud, Toledo); A. Guelar (Hospital del Mar, Barcelona); G. Cilla y E. Pérez-Trallero (Hospital Donostia, San Sebastián); J. López-Aldegue (Hospital La Fe, Valencia); J. Sola (Hospital de Navarra, Pamplona); L. Fernández-Pereira (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres); J. Niubó (Ciudad Sanitaria de Bellvitge, Barcelona); S. Veloso (Hospital Universitario, Tarragona); A. Torres, A.M. López-Lirola y J.L. Gómez-Sirvent (Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife); L. Force (Hospital General,

Mataró); C. Cifuentes (Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca); J. García (Hospital General, León); S. Pérez (Hospital do Meixoeiro, Vigo); C. Raya (Hospital del Bierzo, Ponferrada); A. González-Praetorius (Hospital Universitario, Guadalajara); J.L. Pérez, M. Peñaranda y A. Mena (Hospital Son Dureta, Mallorca); J.M. Montejo (Hospital de Cruces, Bilbao); M. Gutiérrez y P. Domingo (Hospital de Sant Pau, Barcelona); L. Roc y A. Martínez-Sapiña (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); I. Viciano (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga); T. Cabezas y A. Lozano (Hospital de Poniente, Almería); I. García Bermejo y G. Gaspar (Hospital Universitario de Getafe, Madrid); R. García y M. Gorgolas (Fundación Jiménez Díaz); y A. Treviño, P. Parra, C. de Mendoza y V. Soriano (Hospital Carlos III, Madrid).

Investigadores invitados

R. Forés (Hospital Puerta de Hierro, Madrid), B. Cabanas (Hospital Xeral Cies, Vigo); Maria Pirón (Banc de Sang i Teixits de Catalunya, Barcelona); Elena Franco (Centro de Transfusión Sanguínea, Sevilla); Luz Barbolla (Centro de Transfusiones, Madrid); y Luis Menéndez Arias (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-UAM, Madrid).

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte con ayudas de FIPSE (36742/08), RIS (Red de Investigación en SIDA, ISC-III-RETIC RD06/006), Fundación Investigación y Educación en SIDA (IES) y Agencia Laín Entralgo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Treviño A, Aguilera A, Caballero E, Toro C, Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, et al. Seroprevalence of HTLV-1/2 infection among native and immigrant pregnant women in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25:551–4.
2. Treviño A, García J, de Mendoza C, Benito R, Aguilera A, Ortiz de Lejarazu R, et al. Prevalence of HTLV-1/2 infections in Spain: A cross-sectional hospital-based survey. *AIDS Res Human Retroviruses* (en prensa) 2010.
3. Edlich R, Arnette J, Williams F. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). *J Emerg Med*. 2000;18:109–19.
4. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: Recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:266–81.
5. De Castro-Costa C, Araújo A, Barreto M, Takayanagui O, Sohler M, Da Silva E, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:931–5.
6. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos J, Harrington W, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2009;27:453–9.
7. Silva M, Harab R, Leite A, Schor D, Araújo A, Andrada-Serpa M. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load in asymptomatic carriers, HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, and other neurological abnormalities associated with HTLV-1 infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44:689–92.
8. Laperche S, Worms B, Pillonel J. European Network of Transfusion Medicine Societies; Steering Committee. Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. *Vox Sang*. 2009;96:104–10.
9. Bagossi P, Bander P, Bozoki B, Tözsér J. Discovery and significance of new human T-lymphotropic viruses: HTLV-3 and HTLV-4. *Exp Rev Anti Infect Ther*. 2009;7:1235–49.
10. Mahieux R, Gessain A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: New members of the HTLV family. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57:161–6.
11. Switzer W, Salemi M, Qari S, Jia H, Gray R, Katzourakis A, et al. Ancient, independent evolution and distinct molecular features of the novel HTLV-4. *Retrovirology*. 2009;6:9–29.

12. Roquebert B, Damond F, Collin G, Matheron S, Peytavin G, Bénard A, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:914–20.
13. Damond F, Lariven S, Roquebert B, Males S, Peytavin G, Morau G, et al. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2-infected patients. *AIDS.* 2008;22:665–6.
14. Garrett N, Xu L, Smit E, Ferns B, El-Gadi S, Anderson J. Raltegravir treatment response in an HIV-2 infected patient: A case report. *AIDS.* 2008;31:1091–2.
15. Salgado M, Toro C, Simón A, Garrido C, Blanco F, Soriano V, et al. Mutation N155 H in HIV-2 integrase confers high phenotypic resistance to raltegravir and impairs replication capacity. *J Clin Virol.* 2009;46:173–5.
16. Roquebert B, Blum L, Collin G, Damond F, Peytavin G, Leleu J, et al., ANRS HIV-2 Cohort. Selection of the Q148R integrase inhibitor resistance mutation in a failing raltegravir containing regimen. *AIDS.* 2008;22:2045–6.
17. Bénard A, Van Sighem A, Taïeb A, Valadas E, Ruelle J, Soriano V, et al. Immuno-virological response to triple NRTI and boosted PI in treatment-naïve HIV-2-infected patients. The ACHIEV2E Collaboration Study Group. Proceedings of the 12th European AIDS Conference/EACS; 2009 Nov; Colonia, Alemania. Nov 2009 Cologne, Germany. (Abstract PS10/5).
18. Parkin N, Schapiro J. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther.* 2004;9:3–12.
19. Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer W, Folks T, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: Implications for treatment and post-exposure prophylaxis. *Antivir Ther.* 2004;9:57–65.
20. Rodés B, Sheldon J, Toro C, Jiménez V, Alvarez MA, Soriano V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:709–13.