

Identificación del alelo HLA B*57:01 en una población militar, de Lima-Perú

Identification of the allele HLA B*57:01 in a military population, from Lima-Peru

Giovanny Vilcarino-Zevallos¹, Susan Espetia-Anco¹, Mariela Yaya-Rios¹, Fany Cárdenas-Bustamante¹, Rafael Rodríguez-Bayona² y Carlos Yabar-Varas^{1,3}

¹Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

²Hospital Militar Central, Lima, Perú.

³ Facultad de Medicina Humana. Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

Autores declaran no tener conflictos de intereses

Financiamiento: Proyecto financiado por el INS: "Evolución molecular del VIH-1 que infecta una población de Trabajadoras Sexuales Trans de Lima y Callao, años 2015-2017"; cuyo investigador principal fue Carlos Yabar-Varas.

Recibido: 4 de septiembre de 2023 / Aceptado: 12 de marzo de 2024

Resumen

El alelo HLA B*57:01 es un marcador genético asociado con la hipersensibilidad al fármaco anti-retroviral abacavir (ABC) y su frecuencia en la población peruana todavía es desconocida. El objetivo fue identificar el alelo HLA B*57:01 en una población militar de Lima, Perú. Se reclutaron 43 personas viviendo con VIH (PVV) quienes aceptaron participar a través de un consentimiento informado. La detección del alelo HLA B*57:01 se realizó mediante RPC en tiempo real (RT-PCR). Asimismo, se determinó la carga viral (CV), el recuento de linfocitos CD4 y la genotipificación del VIH. Se identificaron dos casos positivos al alelo HLA B*57:01 (4,7%). Además, uno de ellos presentó múltiples mutaciones de resistencia a los anti-retrovirales (ARV), incluyendo ABC. Se demostró por primera vez en el Perú la presencia del alelo HLA B*57:01. *Palabras clave:* HLA B*57:01; VIH; abacavir; carga viral; recuento de linfocitos CD4; genotipificación del VIH.

Abstract

The HLA B*57:01 allele is a genetic marker associated with hypersensitivity to the antiretroviral Abacavir (ABC) and its frequency in the Peruvian population is still unknown. The objective was to identify the HLA B*57:01 allele in a military population from Lima, Peru. Forty three people living with HIV (PLWH) were recruited, who agreed to participate through informed consent. Detection of the HLA B*57:01 allele was performed by real-time PCR (RT-PCR). Likewise, viral load (VL), CD4 lymphocyte count and HIV genotyping were determined. Two cases positive for the HLA B*57:01 allele (4.7%) were identified. In addition, one of them had multiple resistance mutations to antiretrovirals (ARVs), including ABC. The presence of the HLA B*57:01 allele was demonstrated for the first time in Peru.

Keywords: HLA B*57:01; HIV; abacavir; viral load; CD4 lymphocyte count; HIV genotyping.

Introducción

Abacavir (ABC) es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (INTR) de eficacia comprobada en el tratamiento de la infección por el VIH¹. Sin embargo, su uso puede desencadenar una reacción de hipersensibilidad (HSR por sus siglas en inglés) en el 1 a 10% de los pacientes caucásicos que reciben tratamiento anti-retroviral (TAR)². La HSR debido a ABC

se caracteriza por la presencia de malestar, cefalea, mareos, fiebre, erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea, disnea y tos, puede afectar a múltiples órganos y causar la muerte³.

Mallal y cols. informaron por primera vez una relación entre el alelo HLA B*57:01 y la HSR debido a ABC⁴. Estudios posteriores demostraron que la HSR está fuertemente asociada con la presencia del alelo HLA B*57:01 en diferentes poblaciones^{5,6}.

De acuerdo con la normativa peruana, se recomienda el uso de la

Correspondencia a:

prueba de detección del alelo HLA B*57:01 antes de prescribir ABC⁷. Sin embargo, se desconoce la prevalencia del alelo en personas viviendo con VIH (PVV). Por lo tanto, el objetivo fue identificar la presencia del alelo HLA B*57:01 en PVV peruanos, para ello se realizó un estudio exploratorio a partir de un grupo de militares con TAR del Hospital Militar Central (HMC) de Lima, Perú, durante el 2015-2017.

Material y métodos

Estudio descriptivo y transversal realizado en el Laboratorio de Referencia Nacional de Virus de Transmisión Sexual del Instituto Nacional de Salud (LRN VTS - INS) de Lima, Perú, a partir de 43 muestras de sangre periférica provenientes de un estudio de características sociales, epidemiológicas y virológicas de una cohorte de PPV⁸.

El ADN genómico se extrajo usando GeneJET Viral DNA and RNA Purification Kit (Thermo Scientific)⁹. La detección del alelo HLA B*57:01 se realizó con GENVINSET HLA B57 v3¹⁰. La carga viral (CV) y el recuento de linfocitos CD4 se realizaron usando el sistema automatizado Cobas[®] 6800 y reactivo BD Multitest[™] CD3 FITC/CD8/PE/CD45PerCP/CD4APC, respectivamente; siguiendo las instrucciones del fabricante y el método MET-CNSP-006 del INS^{11,12}. La genotipificación del VIH se realizó siguiendo lo reportado previamente¹³.

Las variables epidemiológicas se recolectaron a partir de una encuesta (edad, sexo, lugar de residencia, tratamiento, CV y el recuento de linfocitos CD4). El estudio se realizó en el marco de la ejecución del estudio previo⁸, aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INS del Perú.

Resultados

Todos los militares tuvieron un promedio de 49 años. El 67,4% residían en Lima y 28 recibieron TAR. La CV promedio fue 556 copias/ml. Se identificaron dos (4,7%) casos positivos al HLA-B*57:01 (PM7 Y PM8), ninguno de ellos recibió tratamiento con ABC. Las mutaciones más frecuentes asociadas a la resistencia a inhibidores de proteasa (IP) fueron M46I/L (7%), I54V (7%), V82A/L (7%) y L90M (7%). Asimismo, las mutaciones asociadas a la resistencia T215I/N/S/Y (32,6%) y K103N/R/S (11,6%) fueron las más frecuentes para INRT e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNRT), respectivamente (Figura 1). El perfil genotípico del VIH reveló que PM7 fue sensible a todos los anti-retrovirales, mientras que PM8 presentó múltiples mutaciones de resistencia, como: D30N, N88D, M41L, M184V, L210W y T215N/S/Y asociadas a un alto nivel de resistencia a nelfinavir (IP) y a todos los INRT, incluyendo a ABC. Los casos PM7 y PM8 mostraron valores de linfocitos CD4 de 666 y 593 céls/mm³, respectivamente, mientras que la CV de ambos fue indetectable.

Discusión

Este es la primera comunicación de la presencia del alelo HLA B*57:01 en población peruana. Si bien la muestra seleccionada en este

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

Esquema de tratamiento	
1° línea	
EFV+AZT+3TC o D4T	17
EFV+TDF+3TC o FTC	10
AZT+3TC	1
No específica	4
2° línea	
1-2 IP + 1 INNTR + 1 INTR (*)	3
1-3 IP + 1-2 INNTR	1
1-3 IP + 1-2 INTR (**)	4
0-2 IP + 1 INNTR + 0-1 INTR	3
Carga viral	
Promedio carga viral	556 copias/ml
Mediana carga viral	TND
Máximo	8740 copias/ml
Mínimo	TND
Recuento de linfocitos CD4	
Promedio del recuento linfocitos CD4 ⁺	501
Mediana del recuento linfocitos CD4 ⁺	455,38
Máximo	1.010,5
Mínimo	14

EFV: efavirenz; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; D4T: estavudina; TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina. IP: inhibidor de proteasa; INTR: inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa; INNTR: inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa. TND: target no detected. (*) y (**) en estos dos grupos se encuentran los dos pacientes positivos al alelo HLA B*57:01.

estudio no es representativa, la identificación de dos casos sugiere que su distribución en la población peruana podría ser mayor que el descrito en otras poblaciones amerindias o mestizas cuya prevalencia fue 2%^{14,15}. En el caso de Colombia, Brasil y Argentina, donde predomina población de origen afro y caucásico, la prevalencia del alelo HLA B*57:01 se encuentra entre 2,7 y 5%¹⁶⁻¹⁸. Otros estudios realizados en países del norte de América, Europa, Asia y África revelaron prevalencias de 1 a 6,8%^{6,19}, sugiriendo que la distribución de este alelo está relacionada con el origen geográfico y el grupo étnico, siendo predominante en caucásicos.

El alelo HLA B*57:01 está relacionado con la presencia de manifestaciones de HSR como consecuencia de la administración de ABC en PVV. Asimismo, se asocia con importantes efectos protectores (mayor recuento basal de linfocitos CD4) y beneficiosos contra la replicación del VIH (menor CV) y la progresión de la enfermedad, así como también es más común en los controladores elite del VIH^{20,21}. En el caso de este estudio, no se identificó una relación entre la HSR y HLA-B*57:01, porque los participantes que portaron el alelo no presentaron en su esquema TAR la indicación de ABC. Por el contrario,

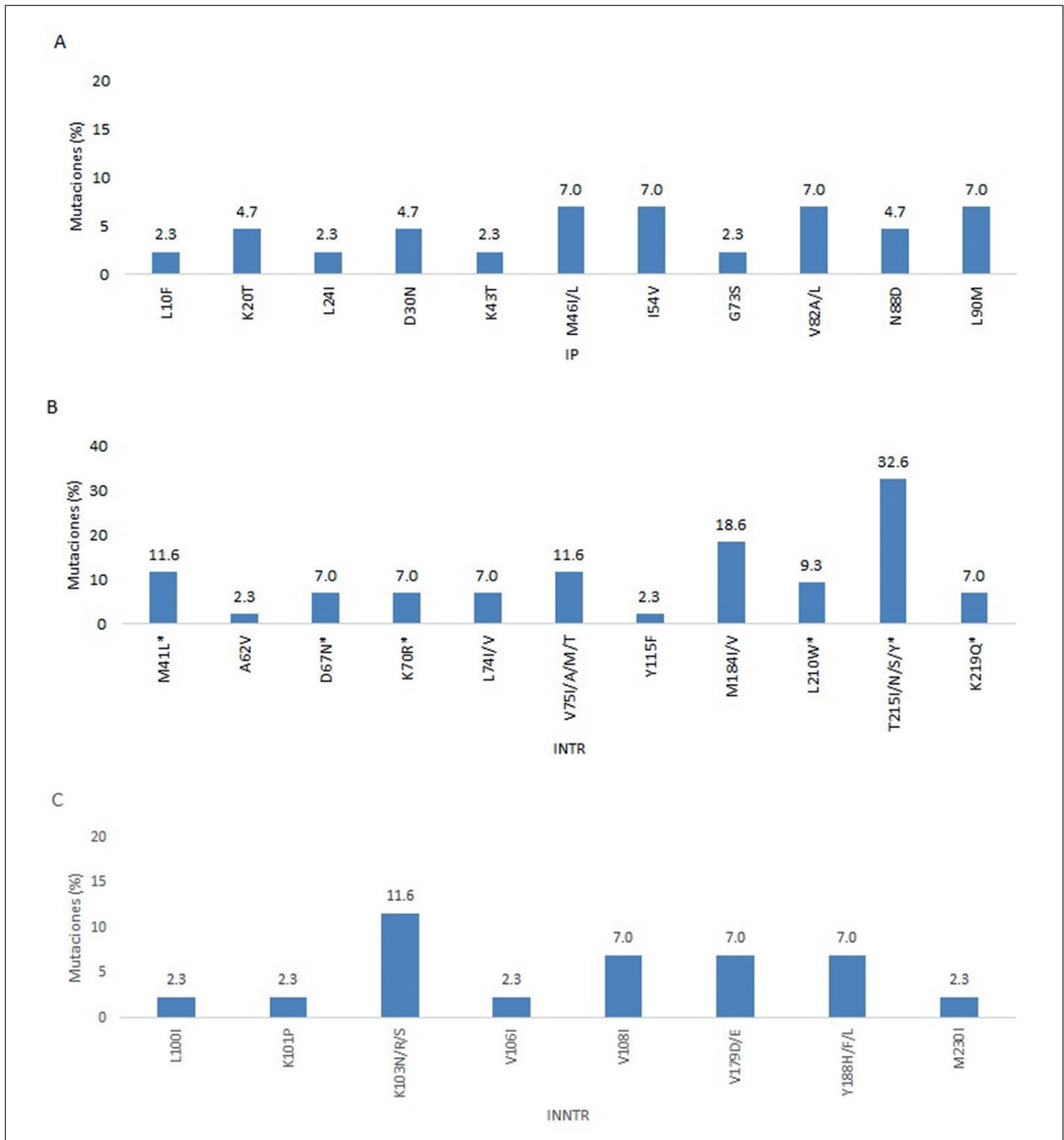


Figura 1. Comparación de las mutaciones adquiridas de resistencia a medicamentos de relevancia clínica (de sus siglas en inglés ADR-CRM and SDRM) asociados por clase de inhibidor anti-retroviral y de mutaciones análogos a la timidina (de sus siglas en inglés TAM's) asociados a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) e inhibidores de la proteasa (IP). **A:** frecuencia de ADR-CRM y SDRM asociada a IP. **B:** frecuencia de ADR-CRM y SDRM asociada a INTR. Las posiciones TAM's se indican con un asterisco (*). **C:** frecuencia de ADR-CRM y SDRM asociada a INNTR.

se identificaron participantes que no presentaron el alelo, pero tenían ABC en su esquema TAR, lo cual sugiere que este anti-retroviral se estaría prescribiendo sin un previo conocimiento de la presencia del alelo HLA B*57:01, lo cual representa un riesgo latente para el paciente. Asimismo, la norma técnica peruana establece que ABC puede ser considerado en reemplazo de tenofovir en el esquema de dosis fija combinada, siempre y cuando el paciente disponga de un resultado negativo para HLA B*57:01⁷. Desafortunadamente, la falta de información respecto a la prevalencia de este alelo puede conducir a una falsa suposición de que tratar a un paciente portando este alelo es una posibilidad remota. Se suma a ello, el hecho de que los síntomas de HSR no son específicos, y pueden ser confundidos con una infección viral o con reacción a otros medicamentos^{22,23} conduciendo a complicaciones graves²⁴. Finalmente, se debe aclarar que un resultado negativo para HLA B*57:01 no excluye la posibilidad de que la administración de ABC genere una HSR, lo cual sugiere que los pacientes tienen que ser monitoreados continuamente mientras reciben este medicamento^{19,25}.

Por otro lado, es importante señalar que, al tratarse de una prueba molecular, su uso rutinario en el Perú y en otros países de bajos y medianos recursos requiere de personal entrenado en biología molecular, equipos de tecnología de punta y compra sostenible en el tiempo de reactivos e insumos, lo que en su conjunto podría incrementar los costos para su implementación. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que esta metodología podría ser costo-efectiva, principalmente cuando se conoce la prevalencia de este alelo a nivel nacional, como el caso de Reino Unido²⁶, España²⁷, Francia²⁸, E.U.A²⁹, entre otros³⁰. En ese sentido, es importante que los diferentes países, principalmente de Latinoamérica, donde la genética de su población todavía no ha sido completamente estudiada, puedan emprender este tipo de investigaciones con el fin de establecer redes de trabajo conjunto y con ello lograr metas concretas a corto y mediano plazo.

En conclusión, se demuestra por primera vez evidencia de la presencia del alelo HLA B*57:01 en PPV peruanos, justificando la necesidad de emprender un estudio a nivel nacional con muestras representativas de la población, el cual permitirá brindar más información para un mejor manejo de la población con TAR.

Agradecimientos: Agradecemos al T.M. Daniel Santos Anaya y Blgo. Edgardo Mamani profesionales del LRN VTS - INS, quienes contribuyeron con su dedicación, tiempo y experiencia técnica. Asimismo, a la Dra. Victoria Chávez Miñano, jefa del PROMETSS (Programa Militar de ETS y SIDA), quien colaboró con las indicaciones del tratamiento y control de los pacientes.

Referencias bibliográficas

- Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1137-42. <https://doi.org/10.1086/339751>
- Guo Y, Shi L, Hong H, Su Z, Fuscoe J, Ning B. Studies on abacavir-induced hypersensitivity reaction: a successful example of translation of pharmacogenetics to personalized medicine. *Sci China Life Sci* 2013; 56: 119-24. <https://doi.org/10.1007/s11427-013-4438-8>
- Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23: 1603-14. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80132-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80132-6)
- Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07873-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07873-X)
- Martin MA, Kroetz DL. Abacavir pharmacogenetics - from initial reports to standard of care. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 765-75. <https://doi.org/10.1002/phar.1278>
- Chakravarty J, Sharma S, Johri A, Chourasia A, Sundar S. Clinical Abacavir hypersensitivity reaction among children in India. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 855-8. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2044-z>
- MINSA. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). NTS N° 169-MINSA/2020/DGIESO (RM N° 1024-2020-MINSA) 2020. 74 p. <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1482085/Resolución Ministerial N°1024-2020-MINSA.PDF>
- Yabar CA, Vilcarino GF, Espetia S, Lujan F, Vásquez-Domínguez A, Yaya M, et al. Social, epidemiological, and virological characteristics from Peruvian subjects living with HIV-1/AIDS with different sexual risk behavior. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2022; 38: 288-99. <https://doi.org/10.1089/aid.2021.0067>
- Scientific Therm. GeneJET Viral DNA and RNA Purification Kit [Internet]. 2012. Available from: http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/MAN0012669_GeneJET_Viral_DNA_RNA_Purification_UG.pdf
- Blackhills Diagnostic Resources. Instrucciones de Uso: GenVinsset HLA B57. 2018.
- Roche Diagnostics. cobas® HIV-1. Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos para uso en los cobas® 6800/8800 Systems. 7.0. 2019. 49 p.
- Instituto Nacional de Salud. Recuento de linfocitos T CD4, CD8, CD3 por citometría de flujo, utilizando el citómetro de flujo BD Facsanto II. 4th ed. Lima; 2021.
- Yabar CA, Vilcarino GF, Espetia S, Yaya MG, Salinas G, García-Fernández L, et al. Resistencia transmitida en VIH-1 de pacientes provenientes de nueve departamentos del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2021; 38: 77-82. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.5527>
- Sanchez-Giron F, Villegas-Torres B, Jaramillo-Villafuerte K, Silva-Zolezzi I, Fernandez-Lopez JC, Jimenez-Sanchez G, et al. Association of the genetic marker for abacavir hypersensitivity HLA-B*5701 with HCP5 rs2395029 in Mexican Mestizos. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 809-14. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.31>
- Poggi H, Vera A, Lagos M, Solari S, Rodríguez P L, Pérez CM. HLA-B*5701 frequency in Chilean HIV-infected patients and in general population. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 510-2. [https://doi.org/10.1016/S1413-8670\(10\)70102-1](https://doi.org/10.1016/S1413-8670(10)70102-1)
- Crovella S, Biller L, Santos S, Salustiano A, Brandao L, Guimaraes R, et al. Frequency of HLA B*5701 allele carriers in abacavir treated-HIV infected patients and controls from northeastern Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1485-7. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000800030>
- Moragas M, Belloso WH, Baquedano MS, Gutierrez MI, Bissio E, Larriba JM, et al. Prevalence of HLA-B*57:01 allele in Argentinean HIV-1 infected patients. *Tissue Antigens* 2015; 86: 28-31. <https://doi.org/10.1111/tan.12575>
- Martínez Buitrago E, Oñate JM, García-Goez JF, Álvarez J, Lenis W, Sañudo LM, et al. HLA-B*57:01 allele prevalence in treatment-Naïve HIV-infected patients from Colombia. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 793. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4415-3>
- Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina J-M, Lazzarin A, Cavassini M, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 307-14. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283390666>
- Aksak-Şaş B, Urbańska A, Leszczyszyn-Pynka M, Chober D, Parczewski

- M. Clinical parameters, selected HLA and chemokine gene variants associated with late presentation into care of people living with HIV/AIDS. *Infect Genet Evol* 2022; 97: 105180. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105180>
- 21.- Arora J, Pierini F, McLaren PJ, Carrington M, Fellay J, Lenz TL. HLA heterozygote advantage against HIV-1 is driven by quantitative and qualitative differences in HLA allele-specific peptide presentation. *Mol Biol Evol* 2020; 37: 639-50. <https://doi.org/10.1093/molbev/msz249>
- 22.- Rauch A, Nolan D, Thurnheer C, Fux CA, Cavassini M, Chave J-P, et al. Refining abacavir hypersensitivity diagnoses using a structured clinical assessment and genetic testing in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2008; 13: 1019-28.
- 23.- Phillips EJ MS. Abacavir hypersensitivity reaction [Internet]. UpToDate, Bartlett JG (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2023. Fecha de acceso: 5 de mayo de 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/abacavir-hypersensitivity-reaction#!>
- 24.- Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 1285-306. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.108>
- 25.- Martin MA, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 734-8. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.108>
- 26.- Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 203-11. <https://doi.org/10.1517/phgs.5.2.203.27481>
- 27.- Arrizabalaga J, Rodriguez-Alcántara F, Castañer JL, Ocampo A, Podzamczar D, Pulido F, et al. Prevalence of HLA-B*5701 in HIV-Infected Patients in Spain (Results of the EPI Study). *HIV Clin Trials* 2009; 10: 48-51. <https://doi.org/10.1310/hct1001-48>
- 28.- Zucman D, Truchis P de, Majerhole C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 1-3. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318046ea31>
- 29.- Schackman BR, Scott CA, Walensky RP, Losina E, Freedberg KA, Sax PE. The cost-effectiveness of HLA-B*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS* 2008; 22: 2025-33. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283103ce6>
- 30.- Cascella R, Strafella C, Ragazzo M, Zampatti S, Borgiani P, Gambardella S, et al. Direct PCR: a new pharmacogenetic approach for the inexpensive testing of HLA-B*57:01. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 196-200. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.48>