

La frecuencia del genotipo 1 del virus de hepatitis C no ha variado en Venezuela

Hepatitis C Virus genotype 1 frequency has not varied in Venezuela

María del Pilar Fortes, MD, MSc,¹ Aleidy Trómpiz, MSc,² Yeily Canónico, MSc,³ Berta Vargas-Lovelle, MSc,⁴ Irma V. Machado, MD.⁵

¹ Especialista en Pediatría, Maestría en Inmunología Clínica, Universidad Central de Venezuela. Sección Clínica y Molecular, Intediag-HV, Caracas; Cursante PhD, Instituto de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

² Licenciada en Bioanálisis, Maestría en Inmunología Básica, Universidad Central de Venezuela. Sección Molecular; Intediag-HV, Caracas, Venezuela.

³ Licenciada en Bioanálisis, Maestría en Inmunología Básica, Universidad Central de Venezuela. Sección Molecular; Intediag-HV, Caracas, Venezuela.

⁴ Farmacéutica, Maestría en Gerencia Integral, Universidad Central de Venezuela y Universidad Metropolitana, Caracas. Dirección General, Intediag-HV, Caracas, Venezuela.

⁵ Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología e Inmunología Clínica, Universidad Central de Venezuela y Universidad de Harvard, EEUU. Dirección Médica Intediag-HV; Profesora Titular, Instituto de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. Correo Electrónico: intediag@telcel.net.ve

Trabajo presentado, en parte, en el XX Congreso ALEH, Isla de Margarita, Venezuela, septiembre 2008. Abstracto publicado en *Annals of Hepatology* 2008; 7(3) July-September: 289

Fecha recibido: 07-03-09
Fecha aceptado: 12-08-09

Resumen

Se han reportado cambios en la distribución y frecuencia de los genotipos del virus de hepatitis C (VHC) en algunos países, incluyendo a Venezuela. Analizamos la frecuencia del VHC en nuestro país evaluando un posible cambio en la frecuencia de los genotipos a nivel nacional. Ochocientos nueve muestras de suero de pacientes infectados por VHC provenientes de Caracas y de 11 estados venezolanos, fueron investigadas mediante PCR-RLFP. En 527 identificamos el genotipo 1 (65,1%), 34,4% de los pacientes mostraron genotipo 2 mientras genotipos 3, 4 y 5 fueron altamente infrecuentes. De 316 pacientes infectados con genotipo 1, el 56% mostró dinteles de ARN VHC <600.000 UI/mL y 44% viremia mayor que este dintel. Demostramos que la frecuencia de los genotipos del VHC permanece inalterada en Venezuela, con predominio del genotipo 1b y cerca de la mitad con carga viral elevada.

Palabras clave

Hepatitis C, genotipos, genotipo 1, ARN VHC.

Summary

Changes in hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution and frequency have been reported in some countries including Venezuela. We analyze the frequency of the HCV genotypes in our country evaluating a possible distribution change at national level. Eight hundred and nine sera of patients infected by HCV coming from Caracas and of 11 Venezuelan states were investigated by means of PCR-RFLP. In 527 sera we identified the genotype 1 (65.1%), 34.4% showed genotype 2 while genotypes 3, 4 and 5 were highly uncommon. Of 316 patients infected with genotype 1, 56% showed levels of HCV RNA < 600.000 IU/mL and 44% levels superior to this cut-off. We demonstrate that the distribution and frequency of HCV genotypes remains unaffected in Venezuela, with prevalence of the genotype 1b and near the half with high viral load.

Key words

Hepatitis C, genotypes, genotype 1, HCV RNA.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN de cadena positiva capaz de inducir hepatitis aguda, hepatitis crónica y, en pacientes infectados crónicamente con daño celular y en estadio de cirrosis hepática, un segmento que varía de 1 a 4% desarrolla cáncer hepatocelular (1). Se describen 6 genotipos del VHC que comparten un mínimo de 70% de su composición genética y, los estudios de epidemiología molecular demuestran marcadas diferencias en la

distribución geográfica de estos genotipos y entre grupos de pacientes (2). Así mismo, en el contexto clínico, los genotipos del VHC se asocian a la respuesta terapéutica y la influencia que estos puedan tener en la progresión de la enfermedad, la aparición de cáncer hepatocelular y en el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas continúa bajo investigación (3).

En 1994, y luego en el 2002, nuestro grupo de trabajo identificó al genotipo 1 subtipo 1b como el predominante en Venezuela (4, 5). En los últimos años, en diferentes

regiones del mundo, se ha evaluado la posibilidad de cambios en la distribución de los genotipos del VHC (6). Así, en Venezuela, un análisis reciente señala que existe un reemplazo progresivo del genotipo 1b por una mayor frecuencia del genotipo 2 (7), hecho que pudiese incidir en el manejo clínico de nuestros pacientes. Por lo anterior, procedimos a analizar los resultados de genotipos del VHC que hemos investigado en los últimos 6 años después de nuestra segunda observación y luego de 14 años de nuestra primera observación para evaluar si, efectivamente, existe modificación de la distribución y frecuencia de los genotipos del VHC en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras de suero. Analizamos 809 sueros provenientes de igual número de pacientes con hepatitis crónica C aún no tratados, habitantes de diferentes regiones de Venezuela. Además de la ciudad capital se investigaron sueros provenientes de tres estados nororientales (Anzoátegui, Monagas, Sucre), de un estado del oriente sur (Bolívar), tres estados del centro norte y cuatro estados occidentales.

Métodos. Se practicó la amplificación del genoma del VHC mediante reacción en cadena de la polimerasa anidada con transcripción reversa (PCR-RT) como ya ha sido ampliamente descrito (8). La tipificación del virus se realizó mediante análisis de polimorfismos de restricción (RFLP: Restriction Fragments Length Polimorphisms) (8). En 316 sueros se practicó en forma paralela cuantificación de viremia (ARN VHC) empleando PCR-tiempo real (Qiagen, Hamburg, Alemania; Rotor-Gene 3000™, Corbett Research, Sydney, Australia) como describimos anteriormente para ADN VHB (9) introduciendo las modificaciones específicas para la medición de ARN VHC.

RESULTADOS

De los 816 sueros analizados se identificó genotipo 1 en 527 (65,1%) con una proporción 2/1 para genotipo 1b/1a, 279 pacientes (34,4%) mostraron estar infectados con el genotipo 2 (figura 1). Genotipos 3, 4 y 5 solo fueron identificados en un caso cada uno (sumados 0,5%). De 316 cargas virales circulantes genotipo 1 cuantificadas, el 56% demostró viremia <600.000 UI/mL, mientras que el restante 44% demostró niveles de ARN VHC superiores a este límite.

DISCUSIÓN

El impacto del conocimiento de los genotipos del VHC y su distribución mundial es importante tanto desde el punto de vista epidemiológico como para el manejo clínico y terapéutico de la población infectada. En este sentido, desde

1994 nuestro grupo definió preliminarmente al genotipo 1b como el predominante en los pacientes con diagnóstico probado de hepatitis crónica por virus C, identificación que fue confirmada en 2002 (4, 5). Un estudio reciente en Venezuela sugiere un cambio de esta distribución con tendencia del genotipo 1b a ser reemplazado por el genotipo 2 (7).

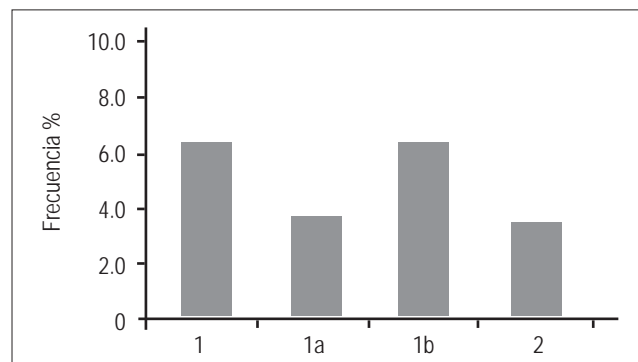


Figura 1. Frecuencia de los genotipos del VHC en Venezuela.

Sin embargo, nuestros hallazgos actuales continúan identificando al genotipo 1, con predominio del subtipo 1b, como altamente frecuente en todas las regiones de nuestro país. Similar a nuestros reportes anteriores de 1994 y de 2002, el genotipo 1 domina la epidemiología del VHC en nuestro país en más del 60% de los casos así como el genotipo 2 se identifica en más del 30% de los pacientes, seguido, con una frecuencia bastante baja del genotipo 3 y 4. En este nuevo análisis se identificó un paciente con genotipo 5, genotipo descrito como característico de Sur África (8).

Las implicaciones de estos resultados impactan clínicamente en el manejo terapéutico de los pacientes. En primer término, la mayoría se encuentra infectada con el genotipo 1 que es el menos sensible a la terapia bicombinada de interferón alfa 2 pegilado y ribavirina siendo este genotipo el responsable del mayor porcentaje de no respuesta y/o de resurgimiento de la infección. Más aún, Bruno y colaboradores en un estudio prospectivo de 163 pacientes con hepatitis C, ya en estadio de cirrosis, con un seguimiento de 17 años, demuestran que el genotipo 1b se asocia a un riesgo significativamente mayor de desarrollo de cáncer hepatocelular (10) lo que implica que la vigilancia cerrada de estos pacientes para la detección temprana de esta neoplasia se hace mandataria.

Clínicamente, al lado del genotipo, los niveles de carga viral circulante es el segundo factor virológico a tomar en cuenta en el manejo de los pacientes con hepatitis crónica C. En este sentido, diferentes autores han provisto evidencia que sugiere que en un número importante de casos, con

un dintel “bajo” de carga viral, por ejemplo, <600.000 UI/mL se pudiese acortar el período terapéutico de 48 semanas a 24 semanas para el genotipo 1 y de 24 semanas a 12 semanas para el genotipo 2 (11). Estas recomendaciones aún no han sido aprobadas por consensos internacionales y los límites hasta ahora sugeridos son más bien arbitrarios. Sin embargo, en nuestros resultados, así como encontramos pacientes con niveles de ARN VHC <600.000 UI/mL quienes pudiesen beneficiarse de un menor período de terapia, casi la mitad de los casos revelaron cargas virales superiores a este nivel. Esto implica que cerca del 50% de nuestros pacientes infectados con genotipo 1 va a necesitar, por lo menos, 48 semanas de tratamiento.

En conclusión, la distribución y frecuencia de los genotipos del VHC en Venezuela permanecen inalteradas y, el conocimiento de su impacto merece que las autoridades de salud establezcan políticas de prevención, manejo y control de esta infección que progresivamente se ha convertido en un problema serio de salud pública en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Sinn DH, Paik SW, Kang P, et al. Disease progression and the risk factor analysis for chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008; 28: 1363-1369.
2. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2001; 345: 41-52.
3. Lee CM, Lu SN, Hung CH, et al. Hepatitis C virus genotypes in southern Taiwan: prevalence and clinical implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 767-774.
4. Machado IV, Deibis L, Risquez E, y col. Abordaje inmunoclínico, molecular e inmunopatológico de la hepatitis crónica viral. Consideraciones terapéuticas. *GEN* 1994; 48: 124-132.
5. Machado IV, León RV, Golindano C, y col. Genotipos y cuantificación de ARN VHC en el abordaje clínico y terapéutico de la hepatitis crónica por virus C en Venezuela. *GEN* 2003; 57: E.40-E.44.
6. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-162.
7. Pujol FH, Loureiro CL. Replacement of hepatitis C virus genotype 1b by genotype 2 over 10-year period in Venezuela. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 518-520.
8. Davidson F, Simmons P, Ferguson JC, et al. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RLFP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virol* 1995; 76: 1197-1204.
9. Fortes MP, Toro FI, Vargas B, y col. Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa en tiempo real: un ensayo esencial para el diagnóstico y manejo de la hepatitis crónica B. *GEN* 2007; 61: 256-258.
10. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46: 1350-1356.
11. Berg T. Tailored Treatment for Hepatitis C. *Clin Liv Dis* 2008; 12: 507-528.