



GENOTIPOS VIRALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN MEDELLÍN

Sr. Director: Existe una notable diferencia regional en la distribución de los diferentes genotipos del VHC. Así, el genotipo 1 predomina en Londres (64%)¹, Brasil (72%)² y Australia (65%)³, y principalmente en hemofílicos, donantes de sangre y hemodializados. El subtipo 1a predomina en EE.UU. (58%)⁴, y en España, el 1b (58%), con mayor incidencia en adictos a drogas por vía parenteral^{5,6}; el 1b en Japón (73%)^{4,7} y Corea, con mayor prevalencia en donantes de sangre (80%)⁸; el 2a en Italia, principalmente en hemodializados (56%)⁹, y los subtipos 5a y 6a están confinados a lugares como Suráfrica y Hong-Kong, respectivamente^{4,10}. Esto podría explicar por qué el comportamiento de la enfermedad no es uniforme en todos los países. Algunos estudios responsabilizan a factores epidemiológicos del predominio de algunos genotipos como en infectados por transfusiones de hemoderivados, en quienes es más frecuente el genotipo 1b, que ha sido asociado con mayor daño histológico y menor respuesta al tratamiento con interferón.

En nuestra ciudad no se ha realizado hasta el momento ninguna evaluación de las características genotípicas del VHC. Nuestro propósito es describir los genotipos en un grupo de pacientes con infección por el VHC en la ciudad de Medellín y determinar su relación con algunas variables epidemiológicas, lo cual permitirá comparar con resultados de trabajos similares realizados en Latinoamérica e iniciar una base de datos que pueda ser utilizada por nuestro grupo para la identificación y seguimiento de estos pacientes, a fin de poder ofrecerles la mejor alternativa terapéutica de acuerdo con las características genotípicas obtenidas. Se realizó un estudio de carácter retrospectivo descriptivo. Se seleccionó al azar a 40 pacientes con anti-VHC positivos, diagnosticados por ELISA II o RIBA III de un universo de 237 pacientes del centro de estadística de la oficina de epidemiología de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia (Medellín-Colombia). A este grupo se le realizó una encuesta para identificar las variables de sexo, edad, modo de transmisión, tiempo de infección y enfermedades concomitantes.

Posteriormente se obtuvieron 10 ml de sangre venosa en condiciones asépticas, se almacenaron a 4° C en el Laboratorio de Virología de la Universidad de Antioquia (UdeA), se separaron las alícuotas de 200 a 250 μ y se congelaron a -20° C. Las muestras se trasladaron al Laboratorio de Virología del Hospital Clínic de Barcelona, donde el ARN del VHC se extrajo a partir de las muestras de suero mediante estuches comerciales (Quiagen). La región 5' no codificante (5'NCR) del genoma del VHC se amplificó mediante retrotranscripción y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). El genotipo del virus se determinó mediante la técnica de polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP). De forma resumida, en esta técnica los productos amplificados se digieren por separado con la enzima de restricción Mva-I y se someten a electroforesis en gel de agarosa metaphore al 4%. Posteriormente, para diferenciar 1a de 1b, las muestras se digieren con MvnI. Asimismo, las muestras con un patrón distinto de 1 se digieren con MboI para diferenciar los genotipos 2, 3 y 4/5.

Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS para Windows versión 8.0. Todos los pacientes participaron en el estudio de forma voluntaria después de dar su consentimiento informado y los datos individuales obtenidos fueron confidenciales. Se respetaron las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

Nuestros resultados demuestran que el genotipo predominante en la población estudiada es el 1, y el subtipo, el 1a, en consonancia con lo comunicado por otros trabajos. El principal modo de transmisión probable fue a través de hemoderivados, lo cual es consistente con otras observa-

ciones recientes en pacientes con hepatitis crónica. Nosotros observamos un notable aumento de la prevalencia relativa del genotipo 1b en los últimos 5 años, sin que exista una causa clara para explicar este hallazgo; además, debido a que no disponemos de estudios previos en nuestra región, se desconoce cuál ha sido el comportamiento en décadas pasadas.

Llama la atención la no presencia de otros genotipos diferentes del 1 y 2, a pesar de que el genotipo fue determinado por un método altamente específico que ha sido validado ampliamente, como lo es el RFLP¹⁰, lo que podría deberse al tamaño de la muestra, sin poder descartar que la prevalencia de otros genotipos sea mucho menor, similar a lo que ocurre en algunos países americanos².

La prevalencia de infección por el VHC con genotipo 1a se correlacionó con la edad del paciente; el 66,5% eran menores de 44 años. Todos los pacientes trasplantados renales y positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que fueron incluidos en el estudio estaban infectados por el genotipo 1a. La adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) sólo se detectó como causa posible de contaminación en el 5% de los casos, porcentaje muy inferior al comunicado en EE.UU., Francia e Italia, donde es una forma frecuente de infección.

Aunque son necesarios estudios con mayor población, nos preocupa que el genotipo más prevalente en nuestro trabajo es el de menor respuesta al tratamiento con interferón⁴ y que el segundo en incidencia, 1b, está asociado con enfermedad hepática más avanzada y con desarrollo de carcinoma hepatocelular. No obstante, hay estudios donde se comunica que el subtipo 1b y el 1a responden igual de mal al tratamiento, y de haber alguno peor, que no es así, sería el 1b. Además, la asociación entre genotipo 1b y peor pronóstico no está claramente establecida; de hecho, hay resultados contradictorios. Deben realizarse investigaciones orientadas a identificar de forma temprana a las personas infectadas con el VHC, incluir diferentes laboratorios de la ciudad para poder sacar conclusiones sobre un grupo más heterogéneo y promover campañas educativas para sensibilizar a los profesionales de la salud sobre la importancia de solicitar el cribado para el VHC en todos los grupos de alto riesgo.

Los pacientes participantes en el estudio serán evaluados de forma periódica por el grupo de Gastrohepatología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), con el fin de ofrecerles, según sus características, el mejor programa de tratamiento.

A. YEPES^a, C. ÁLVAREZ^b, J.C. RESTREPO^c, G. CORREA^c,
J.C. ZAPATA^d Y A.E. ARANGO^d

^aDepartamento de Medicina Interna. Hospital Pablo Tobón Uribe.
^bEstudiante de Medicina. Universidad de Antioquia. ^cGrupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia-HUSVP. ^dGrupo de Virología. Universidad de Antioquia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Telfer PT, Devereux H, Savage K, Scott F, Dhillon AP, Dusheiko G, et al. Chronic hepatitis C virus infection in haemophilic patients: clinical significance of viral genotype. *Thromb Haemost* 1995;74:1259-64.
2. Oliveira ML, Bastos FI, Sabino RR, Paetzold U, Schreier E, Pauli G, et al. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:279-82.
3. Baker RI, Smith J, Eikelboom J, Leahy B, Lavis N, Palladino S, et al. Hepatitis C genotypes in Australian haemophilia patients. *Aust N Z J Med* 1996;26:789-92.
4. Zein NN, Persing D. Hepatitis C genotypes: current trends and future implications. *Mayo Clin Proc* 1996;71:458-62.
5. Alonso Alonso P, Orduña A, San Miguel A, Domínguez E, Gutiérrez P, Lorenzo B, et al. Genotipo del virus de la hepatitis C: su relación con factores de riesgo, la severidad de la enfermedad hepática y la respuesta serológica. *Med Clin (Barc)* 1998;110:681-6.
6. López-Labrador FX, Ampurdán S, Forns X, Castells A, Sáiz JC, Costa J, et al. Hepatitis C virus genotypes in Spanish patients with HCV infection: relationship between HCV genotype 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997;27:959-65.
7. Takada N, Takase S, Takada A, Date T. Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. *J Hepatol* 1993;17:277-83.
8. Lee DS, Sung YC, Whang YS. Distribution of HCV genotypes among blood donors, patients with chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, and patients on maintenance hemodialysis in Korea. *J Med Virol* 1996;49:55-60.
9. Fabrizi F, Lunghi G, Guarnori I, Raffaele L, Erba G, Pagano A, et al. Hepatitis C virus genotypes in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:679-83.
10. Bouro S, Pizzighella S, Boschetto R, Pellizzari L, Cusan M, Bonaguro R, et al. Typing of hepatitis C virus by a new method based on restriction fragment length polymorphism. *Intervirology* 1999;42:1-8.