

Genotipos del virus de la hepatitis B

M. Buti

Servicio de Hepatología-Medicina Interna. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La variabilidad es una característica común en todos los virus, especialmente en los virus ARN. El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN con una variabilidad inferior a los virus ARN, que oscila en un cambio por cada 1.000 a 100.000 nucleótidos incorporados por cada ciclo replicativo. Esta variabilidad es debida a errores de la actividad reparadora de las enzimas encargadas de este proceso, las transcriptasas inversas, durante el proceso de replicación viral. La variabilidad genómica puede tener distintas consecuencias, como la evasión a la inmunidad natural o inducida por las vacunas, los cambios en la patogenicidad viral, la persistencia de la replicación viral con la consiguiente cronificación de la infección y la resistencia a diferentes fármacos antivirales¹.

En la actualidad, las cepas virales del VHB se clasifican en 7 genotipos distintos designados con las letras A-G. Los genotipos del VHB se definen arbitrariamente por la existencia de una divergencia de más del 8% de nucleótidos en la secuencia completa del VHB entre los distintos grupos¹⁻³. Recientemente, se ha descrito un nuevo genotipo denominado H, similar al genotipo F, en los indios americanos de América central⁴.

Los genotipos del VHB pueden determinarse mediante técnicas de secuenciación directa y técnica de polimorfismos en la longitud de fragmentos de restricción (RFLP)¹⁻³. Ambas técnicas requieren la presencia de ADN del VHB, que debe previamente amplificarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La región del VHB más utilizada para la amplificación es la correspondiente al gen S, aunque pueden utilizarse cualquier fragmento del gen con secuencias específicas que representen la diversidad del genoma viral completo. La secuenciación directa es la técnica de referencia, ya que permite la identi-

ficación en una única prueba de los genotipos del VHB y la caracterización de nuevos genotipos¹⁻³. Sin embargo, la técnica es complicada y precisa de una instrumentación compleja, no siempre disponible en todos los laboratorios. La técnica de RFLP, más sencilla que la secuenciación, utiliza enzimas de restricción para identificar fragmentos de distintos tamaños que pertenecen a patrones característicos de los distintos genotipos del VHB. Es más difícil la clasificación de genotipos mixtos y no permite identificar nuevos genotipos. Recientemente, se ha comercializado un ensayo de hibridación diferencial basado en la tecnología de sondas en línea (INNO-LiPA). La técnica INNO-LiPA es un método fácil, rápido y específico que permite la detección de los 6 genotipos de VHB en una sola determinación⁵. Esta tecnología es la más utilizada para la determinación de los genotipos del VHB y de las variantes del VHB resistentes a la lamivudina en los pacientes con hepatitis crónica B tratados con este fármaco.

Contrariamente a la hepatitis C, la determinación de los genotipos del VHB se consideran todavía una herramienta de investigación, utilizada únicamente en los centros especializados en la hepatitis B. Las aplicaciones clínicas del estudio de los genotipos del VHB no están todavía bien definidas, y las técnicas de laboratorio para su determinación son costosas y no están disponibles en la mayoría de los laboratorios.

En el estudio de los genotipos del VHB quedan todavía muchos aspectos por resolver. Desde el punto de vista clínico, el aspecto más importante es la utilidad de la determinación de los genotipos del VHB en el manejo de los pacientes con hepatitis crónica B. Son múltiples las preguntas que todavía no tienen una respuesta, como: ¿es útil la determinación de los genotipos para predecir la respuesta al tratamiento antiviral, como ocurre con la hepatitis C?, ¿ayuda el estudio del genotipo viral a caracterizar mejor la evolución de la enfermedad hepática?, ¿existe una relación entre el grado de replicación viral y el genotipo viral?, ¿es útil la determinación del genotipo para seleccionar a los mejores pacientes para tratar?, ¿deben aplicarse diferentes terapéuticas según el genotipo del VHB?, ¿existe protección cruzada entre los distintos genotipos?

Correspondencia: Dra. M. Buti.
Servicio de Hepatología-Medicina Interna. Hospital General Universitari Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: mbuti@hg.vhebron.es

Recibido el 8-10-2002; aceptado para su publicación el 8-10-2002.

En los últimos años, algunos estudios han intentado contestar estas preguntas. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados en pacientes con hepatitis crónica B incluyen un reducido número de pacientes, de poblaciones seleccionadas y no siempre se han analizado los genotipos del VHB. En ocasiones, se han determinado los serotipos del VHB, que se han utilizado tradicionalmente para clasificar al virus de la hepatitis B en 4 subtipos o serotipos. Los serotipos o subtipos pueden corresponderse con diferentes genotipos del VHB¹⁻² (tabla I).

Los estudios más amplios son los epidemiológicos que describen la distribución geográfica de los genotipos del VHB (tabla I). En España predomina el genotipo D, como en la mayoría de los países mediterráneos, seguido del genotipo A, y existen algunos casos infectados por el genotipo F^{6,7}. Sin embargo, esta distribución varía dependiendo de la población analizada. En nuestro país, en los pacientes HBeAg positivo predomina el genotipo A en más del 80% de los casos, mientras que en los pacientes HBeAg negativo predomina el genotipo D^{6,7}. En los países del norte de Europa, donde la hepatitis crónica B es frecuente entre los emigrantes, la distribución de los genotipos es similar a la observada en el país de origen de los emigrantes.

Distintos estudios han demostrado que existe una estrecha relación entre la presencia de mutaciones en la región del *pre-core*, que impiden la expresión del HBeAg, con algunos genotipos del VHB^{6,8,9}. La mutación más frecuente en la región del *pre-core* es la sustitución de una guanina a una adenina en el nucleótido 1989, que crea un codón de «parada». Esta mutación ocurre en los genotipos B, C y D, pero no en el genotipo A. Esta asociación explica la mayor prevalencia de pacientes con mutantes *pre-core* en el área mediterránea y en el sudeste asiático, donde predominan los genotipos B, C y D^{6,8,9}.

También se ha evaluado la probable correlación entre los genotipos del VHB y la gravedad de la lesión hepática. La mayoría de estos estudios están realizados en el sudeste asiático. Un estudio efectuado en Japón asocia la infección por genotipo C con una mayor gravedad de la lesión histológica¹⁰. Otros estudios realizados en China observan que el genotipo C es más prevalente en pacientes con cirrosis hepática^{11,12}. Sin embargo, los datos son insuficientes para obtener conclusiones sólidas. En pacientes con hepatocarcinoma también se han constatado resultados discrepantes¹³.

Algunos trabajos han observado una relación favorable entre ciertos genotipos del VHB y la respuesta al tratamiento antiviral y/o la eliminación espontánea del VHB. En los estudios realizados en el sudeste asiático, donde los genotipos predominantes son el B y C¹⁰, la eliminación espontánea o inducida por el interferón del HBeAg es más frecuente en los sujetos infectados por el genotipo B que por el genotipo C¹⁴. En Europa, los estudios todavía son más escasos, aunque parece que los pacientes infectados por genotipo A tienen más posibilidades de eliminar el HBeAg y el HbsAg, tanto espontáneamente como con el tratamiento con interferón¹⁵⁻¹⁷. La influencia del genotipo del VHB con la respuesta al tratamiento con lamivudina

TABLA I. Distribución geográfica de los genotipos del virus de la hepatitis B y su relación con los serotipos

VHB genotipo	HBeAg serotipos	Distribución geográfica
A	adw2 ayw1	Europa, Norteamérica, África
B	adw2	Sudeste asiático
C	adw1 adrq- adr/ayr adw adr	Sudeste asiático Pacífico Sudeste asiático Japón, Indonesia Sudeste asiático, Pacífico
D	ayw4 ayw2/ayw3	EE.UU. Mundial
E	ayw4	África
F	adw2 adw4 ayw4	Sudamérica Polinesia, Alaska y Sudamérica Sudamérica
G	adw2	Norteamérica, Europa, Japón

está menos contrastada. Sin embargo, parece que los pacientes infectados por genotipo A tienen una mayor predisposición a desarrollar mutantes del VHB resistentes a la lamivudina que los pacientes con infección por genotipo D^{18,19}. Estos resultados preliminares deben confirmarse en estudios más amplios.

El futuro de la determinación de los genotipos del VHB dependerá de la disponibilidad de tests sencillos y asequibles y de la relevancia de la información clínica que proporcione la determinación de los genotipos en el manejo de los pacientes con hepatitis B.

BIBLIOGRAFÍA

- Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002;83:1267-80.
- Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988;69:2575-83.
- Norder H, Courouge AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness and structural proteins of the six strains of the hepatitis B virus, for of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198:489-503.
- Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius L. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002;83:2059-73.
- Grandjacques C, Pradat P, Stuyver L, Chevallier M, Chevallier P, Pichoud C, et al. Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. *J Hepatol* 2000;33:430-9.
- Rodríguez-Frías F, Buti M, Jardi R, Cotrina M, Viladomiu L, Esteban R, et al. Hepatitis B virus infection: precore mutants and its relation to viral genotypes and core mutations. *Hepatology* 1995;22:1641-7.
- Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Evolución del genotipo del virus de la hepatitis B en la evolución a largo plazo de la hepatitis crónica B. *Gastroenterol Hepatol* 2002;35:922-9.
- Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Horal P. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis* 1999;179:775-82.
- Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4077-81.

10. Shiina S, Fujino H, Uta Y, Tagawa K, Unuma T, Yoneyama M, et al. Relationship of HBsAg subtypes with HBeAg/anti-HBe status and chronic liver disease. Part I: analysis of 1744 HBsAg carriers. *Am J Gastroenterol* 1991;86:866-71.
11. Ding X, Mizokami M, Yao G, Xu B, Orito E, Ueda R, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* 2001; 44:43-7.
12. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:554-9.
13. Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Kimura S, et al. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
14. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000; 33:998-1002.
15. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared to hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002;35:922-9.
16. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepatitis* 1999;6:299-304.
17. Zhang X, Zoulim F, Habersetzer F, Xiong S, Trepo C. Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1996;48:8-16.
18. Zollner B, Petersen J, Schroter M, Laufs R, Schoder V, Feucht H. 20-fold increase in risk of lamivudine resistance in hepatitis B virus subtype adw. *Lancet* 2001;357:934-5.
19. Buti M, Cotrina M, Valdés A, Jordi R, Rodríguez-Frías F, Esteban R. Is hepatitis B virus subtype testing useful in predicting virological response and resistance to lamivudine? *J Hepatol* 2002;36:445-6.