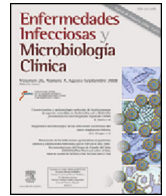




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Prevalencia y distribución de los genotipos del virus de la hepatitis C en Galicia durante el periodo 2000-2015



Daniel Navarro-de la Cruz^{a,*}, Sonia Pérez-Castro^b, Matilde Trigo-Daporta^c y Antonio Aguilera-Guirao^a

^a Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^c Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de enero de 2018

Aceptado el 24 de marzo de 2018

On-line el 21 de junio de 2018

Palabras clave:

Virus de la hepatitis C

Genotipos

Prevalencia

Distribución

Rutas de transmisión

R E S U M E N

Introducción: Presentamos el mayor estudio realizado en Galicia sobre prevalencia y distribución de genotipos/subtipos del VHC.

Métodos: Estudio retrospectivo recopilando al total de pacientes crónicamente infectados por VHC entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de diciembre del 2015 en 3 de las principales áreas sanitarias: Santiago, Pontevedra y Vigo. Recogimos datos sobre prevalencia y distribución de genotipos/subtipos, vías de transmisión, género, edad y coinfección con VIH/VHB.

Resultados: Reclutamos a 4.469 pacientes, con una mediana de edad 50 años (RIC 57-45), el 72,3% hombres, el 0,4% coinfectado con otro genotipo, el 20,6% coinfectado con VIH y un 35,2% con VHB. Transmisión parenteral (83,1%), desconocida (15,3%), sexual (1,4%) y vertical (0,2%). Distribución de genotipos: 62,9% VHC-1 (29,2% VHC-1a y 31,9% VHC-1b), 3,4% VHC-2, 21,0% VHC-3, 12,6% VHC-4 y 0,1% VHC-5.

Conclusión: La distribución de genotipos muestra diferencias significativas respecto a la observada en España. Dicha distribución varía con la edad, el género, la coinfección con VIH o VHB, y dentro de áreas geográficas.

© 2018 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Galicia during the period 2000-2015

A B S T R A C T

Introduction: We present the largest study conducted in Galicia on the prevalence and distribution of HCV genotypes/subtypes.

Methods: Retrospective study collecting the total number of patients chronically infected by HCV between 2000.01.01 to 2015.12.31 in 3 of the main health areas: Santiago, Pontevedra and Vigo.

Results: We collected a total of 4469 patients. The median age was 50 years (IQR 57-45), 72,3% were men, 0,4% were coinfecting with another genotype, 20,6% were coinfecting with HIV and 35,2% with HBV. The main route of transmission was parenteral (83,1%), followed by unknown (15,3%), sexual (1,4%) and vertical (0,2%). The distribution of genotypes was: 62,9% HCV-1 (29,2% HCV-1a and 31,9% HCV-1b), 3,4% HCV-2, 21,0% HCV-3, 12,6% HCV-4 and 0,1% HCV-5.

Conclusion: The distribution of genotypes in Galicia shows significant differences with respect to that observed in Spain. This distribution varies with age, gender, coinfection with HIV and/or HBV, and within geographical areas.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Hepatitis C virus

Genotypes

Prevalence

Distribution

Transmission routes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: navarrodelaacruz@hotmail.com (D. Navarro-de la Cruz).

Introducción

El VHC puede clasificarse mediante métodos filogenéticos en 7 genotipos principales y en una gran variedad de subtipos, que muestran distintos patrones de distribución geográfica^{1,2}. La epidemia de la infección por el VHC sigue en continuo desarrollo y los parámetros epidemiológicos conocidos en Galicia hace más de una década no son útiles en la actualidad^{3,4}.

Métodos

Diseño y características. Estudio multicéntrico retrospectivo recopilando el total de pacientes crónicamente infectados por el VHC diagnosticados entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de diciembre 2015 en las áreas sanitarias (AS) de Santiago, Pontevedra y Vigo. Los datos epidemiológicos y clínicos fueron obtenidos manteniendo la confidencialidad y el anonimato según las indicaciones y los requisitos de los respectivos Comités de Ética de Investigación. Se recogieron datos demográficos, clínicos y virológicos: genotipo/subtipo, género, edad, localidad, ruta de transmisión y coinfección con VHB o VIH. Para conocer la prevalencia de las variantes filogenéticas del genotipo 1a, así como la presencia del polimorfismo Q80K, fueron escogidos al azar 73 pacientes con este genotipo y se secuenció la región NS3⁵, analizándola posteriormente en geno2pheno_{HCV}.

Análisis estadístico. Para estudiar el efecto de cada genotipo/subtipo del VHC sobre las diferentes variables cualitativas se empleó el test de la chi al cuadrado (χ^2). Para las cuantitativas se emplearon el test de Student o la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo si la distribución era o no normal, respectivamente, determinado por el test de Kolmogorov-Smirnov. En todos los casos se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. Todos los análisis se llevaron a cabo mediante SPSS v20.0 (IBM Corp. Armonk Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Resultados

Los resultados corresponden al periodo 2000-2015 y pertenecen a 4.469 pacientes no seleccionados infectados crónicamente con el VHC.

En la [tabla 1](#) se muestra la distribución de genotipos/subtipos en el total de la población de nuestro estudio, así como su comparación con el trabajo de Touceda et al.⁴; también aparece reflejada la distribución en ambos géneros, edades y grupos de coinfección con VHB o VIH.

Dentro de 1a, el clado II fue el más prevalente (69,9%), no detectando en ningún caso el polimorfismo Q80K, mientras que sí se encontró en el 18,2% de los clado I.

En la [tabla 2](#) vienen representadas las principales vías de transmisión y su asociación con los diferentes genotipos/subtipos, y su distribución en los distintos rangos de edad.

Encontramos diferentes patrones de distribución para los genotipos del VHC entre las diversas AS. El genotipo 1 es el más prevalente en todas, mientras que el 1b y el 4 son más frecuentes en Santiago, el 1a y el 2 lo son en Vigo y el 3 en Pontevedra, convirtiéndose en el segundo más importante en esta AS.

El método de genotipificación más empleado fue Siemens reverse hybridisation (LiPA) (94,7%) seguido por Roche linear arrays (5,2%) y secuenciación (0,2%).

Discusión

Es conocido que la distribución de genotipos se asocia al sexo, la edad y especialmente las rutas de transmisión: 1b y 2 están ligados

Tabla 1
Distribución de genotipos en el total de la población, en distintos subgrupos y comparación con el estudio realizado por Touceda et al.⁴

Geno.	Navarro et al. vs. Touceda et al. ⁴			Género		Rangos de edad			Coinfección VIH			Coinfección VHB						
	Navarro et al. (n = 4.469)		Touceda et al. ⁴ (n = 479)	Mujer (n = 1.236) (27,7%)	Hombre (n = 3.233) (72,3%)	n = 4.145			n = 3.725			n = 2.046						
	%	Edad: mediana (RIC)	%	p	%	Edad: mediana (RIC)	p (prevalencia)	p	> 70 años (n = 455)	50-70 años (n = 1.801)	< 50 años (n = 1.889)	VIH+ (n = 768)	VIH- (n = 2.957)	p	VHB+ (n = 721)	VHB- (n = 1.325)	p	
1	62,4	51 (62-45)	76,7	< 0,001	67,2	57 (71-47)	60,6 (57-44)	< 0,001	< 0,001	87,3	60,9	59,6	56,3	64,5	< 0,001	55,2	70,0	< 0,001
1a	27,5	48 (52-43)	16,5	< 0,001	20,5	48 (55-42)	30,2 (52-43)	< 0,001	0,086	4,6	24,2	37,2	41,7	26,1	< 0,001	27,5	26,6	0,662
1b	30,3	59 (72-49)	56,2	< 0,001	41,6	66 (74-53)	26,0 (69-47)	< 0,001	< 0,001	79,7	32,8	17,9	11,6	34,2	< 0,001	25,9	36,3	< 0,001
No asig.	4,6				5,1		4,5			3,1	3,9	4,6	3,0	4,2	0,128	1,8	7,0	< 0,001
2	3,4	54 (69-47)	1,0	0,004	5,2	62 (71-48)	2,8 (66-47)	< 0,001	0,086	7,3	4,0	2,3	2,2	3,6	0,058	3,6	2,8	0,309
3	21,0	49 (53-44)	12,9	< 0,001	16,3	49 (54-43)	22,8 (53-44)	< 0,001	0,747	3,1	21,4	22,8	20,2	20,3	0,947	22,6	17,2	0,003
4	12,6	49 (53-45)	7,9	< 0,001	10,8	49 (53-44)	13,3 (53-45)	0,024	0,210	1,8	13,3	14,6	20,3	11,1	< 0,001	18,6	9,9	< 0,001
5	0,1				0,2		0,1			0,4	0,1	0,1						
Mix.	0,4				0,4		0,5	< 0,001		0,2	0,4	0,6	1,0	0,3	0,022	0,0	0,0	
Total	100	50 (57-45)			100	53 (67-46)	100 (55-44)			100	100	100	100	100		100	100	

Distribución de genotipos en porcentaje.

Geno.: genotipos; Mix.: infecciones mixtas; No asig.: genotipo 1 no subtipificado; p: p-valor; RIC: rango intercuartílico; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2
Distribución de los principales genotipos del VHC en cada ruta de transmisión y rango de edad

Ruta transmisión	Genotipos							Rango de edad			
	1	1a	1b	No asig.	2	3	4	> 70 años (n = 218)	70-50 años (n = 843)	< 50 años (n = 952)	Total (n = 2.013)
Parenteral (n = 1.673)	62,9	27,2	32,1	3,6	2,6	19,7	14,6	78,9	80,5	86,3	83,1
Nosocomial (n = 567)	83,5	12,3	69,4	1,8	4,9	7,2	4,0	76,1	31,8	14,1	28,2
UDVP (n = 1.090)	52,5	34,9	12,9	4,7	1,3	26,1	20,1	2,8	47,9	71,4	54,1
Tatuaje/piercing (n = 15)	46,7	33,3	13,3	0,0	6,7	26,7	20,0	0,0	0,8	0,8	0,7
Desconocida (n = 308)	72,1	25,0	35,7	11,4	7,5	15,9	4,5	21,1	17,8	11,8	15,3
Sexual (n = 28)	64,3	32,1	25,0	7,1	0,0	14,3	21,4	0,0	1,7	1,5	1,4
Vertical (n = 4)	50,0	25,0	0,0	25,0	0,0	25,0	25,0	0,0	0,0	0,4	0,2

Distribución de genotipos en porcentaje.

No asig.: genotipo 1 no subtipificado ; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

a las transfusiones de sangre y procedimientos médicos inseguros, mientras que 1a, 3 y 4 están principalmente asociados con UDVP^{6,7}.

La distribución hallada es similar a la observada en trabajos recientes realizados en España⁸. Sin embargo, aparecen algunas variaciones, como resultado de la evolución constante de los patrones epidemiológicos del VHC, evidenciando la importancia de conocer la epidemiología de este virus a nivel local/regional. Los pacientes infectados por el genotipo 1 (62,4%), principalmente por el 1b (30,3%), forman el grupo más frecuente, aunque lo son significativamente menos que en el resto del país⁸. Por el contrario, los genotipos asociados al UDVP son significativamente más prevalentes: 1a (27,6%), 3 (21,0%) y 4 (12,6%). Esto confirma que en Galicia, al igual que ocurre en España y otros países europeos, los genotipos 1 y 3 son los más frecuentemente detectados en la población general^{8,9}.

Respecto a la distribución de los clados dentro del genotipo 1a, el π es el más prevalente, con el 69,9%, siendo menor a lo descrito en el resto de España, donde es del 76,4%¹⁰. Por su parte, respecto al polimorfismo Q80K, que en España ha sido observado en el 42,0% del clado π y en el 1,8% del π ¹⁰, nosotros únicamente lo detectamos en el 18,2% del clado π . Esta menor prevalencia del clado π y del polimorfismo Q80K en nuestra región nos hace considerar que las terapias afectadas por este polimorfismo pueden ser una buena opción de tratamiento para un porcentaje mayoritario de pacientes infectados por el genotipo 1a en nuestra región.

Respecto a sexos, se observan diferentes patrones de distribución de genotipos de acuerdo con la ruta de transmisión predominante en cada grupo. Los genotipos 1, 1b y 2 son más prevalentes entre mujeres, mientras que 1a, 3 y 4 están marcadamente asociados al UDVP y predominante en hombres. Observando la edad de los pacientes, la tendencia de prevalencia de 1 (1b y 1a), 3 y 4 es dependiente de la edad, de forma directamente proporcional en 1 y 1b, e inversamente proporcional en el resto, como también ha sido descrito en otros trabajos⁸. De acuerdo con estos hallazgos, encontramos diferencias en la mediana de edad de los pacientes infectados con los distintos genotipos, donde 1a y 1b mostraron la menor y mayor mediana de edad para hombres y mujeres, respectivamente. Esas diferencias fueron más marcadas cuando comparamos hombres con mujeres con 1b y 2, dichas diferencias no se observan en 4 y sorprendentemente, a diferencia de lo descrito en España⁸, tampoco en 1a y 3.

Nuestros datos sobre la distribución de genotipos por grupos de edad muestran que 1b (79,7%) es el más prevalente en nacidos antes de 1945, 1a, 3 y 4 aumentan de forma significativa en nacidos después de 1945. Esto coincide con lo que ya se conocía en otros estudios realizados en Europa y España⁶⁻⁸.

Respecto a las vías de transmisión, a diferencia de lo descrito en investigaciones similares en España^{8,11} y Galicia^{3,4}, donde la principal vía de transmisión es desconocida, en nuestro estudio es la

parenteral (83,1%). Como esperábamos, 1b y 2 se asocian a la transmisión nosocomial y desconocida. En la parenteral 1b y 1a fueron los más frecuentemente identificados. A diferencia de otros estudios realizados en Europa occidental, en los que el genotipo 3 es el más frecuente en la población general, así como en asociados al UDVP⁹, nuestros pacientes UDVP estaban infectados principalmente por 1a. De acuerdo con estos resultados, también parece bastante probable que la introducción del genotipo 4 en Galicia, al igual que ocurrió en Europa y EE. UU., se relacionara con el UDVP y ocurriera a partir de los años 80¹², una década después de que lo hicieran 1a y 3¹³, lo que explicaría la mayor asociación de este genotipo con mujeres, a diferencia de 1a y 3, al coincidir su llegada (vinculada con UDVP) con una mayor incorporación del sexo femenino en este factor de riesgo¹⁴.

Coinfecciones con VHB o VIH demostraron que los patrones y las prevalencias son similares, excepto para el genotipo 1, donde 1a predomina sobre 1b en coinfectados con VIH y, a diferencia de lo observado a nivel nacional, también en coinfectados con VHB⁸. En coinfectados con VIH además el segundo genotipo más prevalente es el 4, siendo el significativamente más asociado con dicha coinfección. La distribución de genotipos en coinfectados con VIH fue similar a la de UDVP y confirmamos que en este grupo los pacientes coinfectados con VIH son principalmente predominantes¹⁵; además en ellos se observa una significativa mayor prevalencia de coinfección con distintos genotipos del VHC. Sorprendentemente, a diferencia de lo que ocurre en España^{8,11}, no observamos asociación del genotipo 3 con la coinfección con VIH y sí una mayor prevalencia de 4 en coinfectados con VHB⁸.

Este estudio analizó la distribución geográfica de los genotipos del VHC en 3 de las principales AS de Galicia. Como ocurre en otros países de nuestro entorno, la distribución de genotipos observada en las diferentes zonas presenta rangos de variación, que creemos que depende principalmente de la edad y las rutas de transmisión predominantes en cada AS.

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio, aparte de las propias de los estudios retrospectivos, también se encuentran las relacionadas con los métodos de genotipificación empleados, en concreto para la correcta determinación de los subtipos dentro del genotipo 1.

Los datos presentados en este trabajo representan el estudio más completo realizado hasta la fecha que estima la contribución relativa de cada genotipo a la epidemia de este virus en Galicia y destaca la importancia de conocer las características epidemiológicas del VHC a nivel local/regional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59:318–27.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61:77–87.
- Alonso Alonso P, Orduña A, San Miguel A, Dominguez E, Bratos MA, Gutierrez MP, et al. Relation of hepatitis C virus genotypes to risk factors and hepatic disease in Spanish patients. *Clin Microbiol Infect*. 1997;3:647–52.
- Touceda S, Pereira M, Agulla A. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in the area of El Ferrol (La Coruña, Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:200–4.
- Paolucci S, Fiorina L, Piralla A, Gulminetti R, Novati S, Barbarini G, et al. Naturally occurring mutations to HCV protease inhibitors in treatment-naïve patients. *Virology*. 2012;9:245.
- Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 1995;171:1607–10.
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48:148–62.
- Aguilera A, Navarro D, Rodríguez-Frias F, Viciano I, Martínez-Sapiña AM, Rodríguez MJ, et al. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the 2000–2015 period (the GEHEP 005 study). *J Viral Hepat*. 2017;24:725–32.
- Kartashev V, Döring M, Nieto L, Coletta E, Kaiser R, Sierra S, et al. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. *J Clin Virol*. 2016;1:82–9.
- Vázquez-Morón S, Jiménez Sousa MA, Gutiérrez Rivas M, García Álvarez M, Pineda-Tenor D, Briz Sebastián V, et al. Prevalence of the hepatitis C virus (HCV) polymorphism Q80K in HCV infected patients with genotype 1a in Spain. *AIDS Reviews*. 2015;17 Suppl 1:7–8.
- Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996–2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:20–5.
- Van Asten L, Verhaest I, Lamzira S, Hernandez-Aguado I, Zangerle R, Boufassa F, et al. European and Italian seroconverter studies, spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: A phylogenetic analysis. *J Infect Dis*. 2004;189:292–302.
- Wiessing L. European drugs agency highlights trends in drug use and problems affecting drug users. *Euro Surveill*. 2005;10. E051215.3.
- Rosenbaum M. Women: Research and policy. Part I. Substance abuse, a comprehensive textbook . Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1997. p. 654–65.
- Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection in Spain: Prevalence and patient characteristics. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:1–9.