

# Elevada circulación del genotipo F del virus de la hepatitis B en población infectada urbana no migratoria y migratoria de Venezuela

**Autores** I Machado,<sup>1</sup> MP Fortes,<sup>1</sup> B Vargas-Lovelle,<sup>1</sup> D López,<sup>1</sup> R León,<sup>2</sup> M Senior,<sup>3</sup> R Bacalao,<sup>4</sup> CE López,<sup>5</sup> E Pestana,<sup>6</sup> L Dagher,<sup>6</sup> R Piñero,<sup>7</sup> B Rojas,<sup>8</sup> ME. Garassini,<sup>9</sup> M Vetencourt,<sup>10</sup> M Lizarrábal,<sup>11</sup> S Fernández,<sup>12</sup> E Silva,<sup>13</sup> M Balabú<sup>14</sup>

**Instituciones** <sup>1</sup>Intediag-HV, <sup>2</sup>Instituto Médico La Floresta, <sup>3</sup>Hospital de Clínicas Caracas, <sup>4</sup>Centro Médico de Caracas, <sup>5</sup>Hospital de Niños "JM de Los Ríos", <sup>6</sup>Policlínica Metropolitana, <sup>7</sup>Instituto Diagnóstico, <sup>8</sup>Clínica La Arboleda, <sup>9</sup>Instituto de Clínicas y Urología Tamanaco, <sup>10</sup>Clínica Acosta Ortiz, <sup>11</sup>Hospital Universitario de Maracaibo, <sup>12</sup>Hospital Universitario de Caracas, <sup>13</sup>Hospital "Antonio María Pineda", <sup>14</sup>Hospital "Luis Gómez López",<sup>1-9,11</sup>Caracas,<sup>10,13,14</sup> Barquisimeto,<sup>11</sup> Maracaibo  
Investigación presentada, en parte, en el XXXI Congreso Venezolano de Gastroenterología 2010, ganador del Premio Nacional de Hepatología 2010 otorgado por la Sociedad Venezolana de Gastroenterología.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2011; 65 (2): 105-107. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Irma Machado. Médico Gastroenterólogo. Intediag, Caracas, Venezuela.

Correo-e: intediag@telcel.net.ve

Fecha de Recepción: Sep. 2010 Fecha de Revisión: May. 2011 Fecha de Aprobación: Jun. 2011.

## Resumen

**Introducción:** Se ha demostrado ampliamente que el genotipo F del virus de la hepatitis B (VHB) es dominante en nuestra población Amerindia. Recientemente, nosotros identificamos que en los pacientes infectados por VHB habitantes no migratorios de áreas urbanas venezolanas prevalece también el genotipo F. **Objetivo:** Determinar los genotipos del VHB en portadores crónicos urbanos migratorios y compararlos con el grupo no migratorio. **Material y Métodos:** Se investigaron 136 portadores crónicos del VHB, 110 no inmigrantes y 26 inmigrantes de origen asiático. Se evaluaron antígeno eHB y anti-eHB y los genotipos del VHB, este último mediante PCR. **Resultados:** En los 110 pacientes urbanos venezolanos persistió la elevada frecuencia del genotipo F (95%) con 3 casos coinfectados, 2 por genotipos A+F y 1 caso con genotipos E+F. Interesantemente, 2 casos demostraron genotipo D del VHB. Hepatitis crónica B (HCB) antígeno-e positivo fue diagnosticada en 83 pacientes (80,6%) mientras 20 casos (19,4%) presentaron HCB antígeno-e negativo. En los pacientes asiáticos infectados con un solo genotipo se identificó el C en 11 casos, el B en 4 pacientes, el F en 3 y, en 1 caso, genotipo D. Se demostró coinfección entre estos diferentes genotipos, incluyendo un caso coinfectado con genotipo E. El genotipo F se encontró coinfectando a 4 pacientes, 2 de ellos con genotipo C. Doce casos presentaron HCB antígeno e positivo y 14 pacientes HCB antígeno e negativo. De los pacientes infectados con genotipo C, 7 de ellos (54%), incluyendo los 2 coinfectados con genotipo F, presentaron HCB antígeno-e negativo. **Conclusión:** Es notoria la elevada circulación del genotipo F del VHB en nuestras áreas urbanas. La distinta evolución de la HCB descrita para genotipo F y, la identificación de otros genotipos diferentes al F en áreas urbanas sugiere que, independientemente del origen geográfico del paciente, la inclusión de los genotipos del VHB debiera considerarse pauta en el manejo de la HCB en Venezuela.

**Palabras clave:** Hepatitis B, Genotipos, Hepatitis crónica B.

## Summary

**Introduction:** It has been widely demonstrated that the genotype F of hepatitis B virus (HBV) is dominant in our Amerindian population. Recently, we identified that genotype F is prevalent in HBV non-migratory infected patients living in urban areas. **Objective:** To determine the genotypes of HBV in migratory chronic carriers compared to non-migratory population. **Material and Methods:** We investigated 136 chronic HBV carriers, 110 non-immigrants and 26 immigrants of Asian origin. We assessed hepatitis B e-antigen and antibody and HBV genotypes, the latter using PCR. **Results:** High prevalence (95%) of genotype F persisted among 110 Venezuelan urban patients, with 3 co-infected patients, 2 with genotypes A+F and 1 case with E+F. Interestingly, 2 cases showed HBV genotype D. Chronic hepatitis B (CHB) e-antigen positive was diagnosed in 83 patients (80.6%) while 20 cases (19.4%) showed CHB e-antigen negative. In Asian patients infected with one sole genotype, C was identified in 11 cases, B in 4 patients, F in 3, and in 1 case, genotype D. Co-infection was demonstrated among these different genotypes, including one case co-infected with genotype E. Genotype F was found in 4 co-infected patients, 2 with genotype C. Twelve cases had CHB e-antigen positive and 14 CHB e-antigen negative. From patients infected with genotype C, 7 of them (54%), including 2 co-infected with genotype F, demonstrated CHB e-antigen negative. **Conclusion:** It is remarkable the high circulation of HBV genotype F in our urban areas. However, given the distinct outcome described in CHB genotype F and the identification of other genotypes rather than F in urban areas, suggests that inclusion of HBV genotypes in Venezuela, should be considered standard in the management of CHB regardless the patient's geographical origin.

**Key words:** B hepatitis, Genotypes, Chronic hepatitis B.

## Introducción

Existen 8 genotipos del virus de hepatitis B (VHB) a nivel mundial cuya documentación, en relación a su distribución geográfica, demuestra la prevalencia del genotipo F en la población Nativa de América del Norte (Alaska), Centroamérica y Sur América, incluyendo a Venezuela.<sup>1,2</sup> Se ha demostrado además la elevada frecuencia de los genotipos B y C en habitantes de países asiáticos.<sup>1,2</sup>

Recientemente, nuestro grupo de trabajo identificó al genotipo F como predominante en los pacientes con hepatitis crónica B (HCB) habitantes de las áreas urbanas de Venezuela.<sup>3</sup> En este estudio encontramos que este genotipo se asociaba a HCB adquirida por diferentes vías como la sexual, transfusional y nosocomial, evidenciándose además tanto en portadores inmunotolerantes como en portadores en estado activo de la infección.<sup>3</sup> En esta primera investigación incluimos solamente población no migratoria, es decir, población urbana venezolana infectada por el VHB.

En la presente comunicación, extendimos la investigación de los genotipos del VHB en población no migratoria adicionando pacientes con HCB comprobada originarios de Asia.

## Material y Métodos

El grupo no migratorio se extendió a 110 pacientes. Hasta el presente hemos evaluado a 26 pacientes asiáticos estudiados mediante igual metodología a la descrita anteriormente.<sup>3</sup> Así, completamos 136 portadores crónicos de antígeno de superficie (AgsHB), 110 no inmigrantes y 26 de origen asiático determinando el antígeno eHB (Age) y el anticuerpo anti-eHB empleando tecnología AxSYM (Abbott Laboratories, Chicago, EE.UU.). Los genotipos del VHB se investigaron mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) utilizando las sondas específicas de acuerdo a tecnología estandarizada (Genekam Biotechnology AG, Duisburg, Alemania).<sup>3,4</sup>

## Resultados

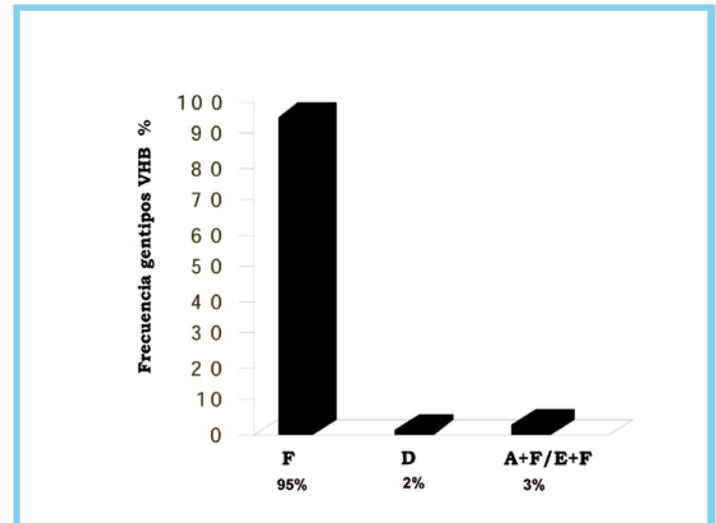
### Grupo no migratorio

En los 110 pacientes urbanos venezolanos persistió la elevada frecuencia del genotipo F en 105 casos (95%) manteniéndose 2 casos coinfectados por genotipo A+F y detectándose 1 caso coinfectado con genotipo E y F. Interesantemente, 2 casos demostraron genotipo D del VHB (**Figura 1**). HCB antígeno e positivo fue diagnosticada en 83 pacientes (80,6%) mientras 20 casos (19,4%) presentaron HCB antígeno e negativo.

### Grupo migratorio

En los pacientes asiáticos infectados con un solo genotipo se identificó el C en 11 casos, el B en 4 pacientes, el F en 3 y, en 1 caso, genotipo D. Se demostró además coinfección entre estos diferentes genotipos, incluyendo un caso coinfectado con genotipo E, como se describe en la **Tabla 1**. El genotipo F se demostró coinfectando a 4 pacientes, 2 de ellos con genotipo C. Doce

casos presentaron HCB antígeno e positivo y 14 pacientes HCB antígeno e negativo. De los pacientes infectados con genotipo C, 7 de ellos (54%), incluyendo los 2 coinfectados con genotipo F, presentaron HCB antígeno e negativo.



**Figura 1** Genotipos del VHB identificados en el grupo no migratorio urbano con HCB

**Tabla 1** Genotipos del VHB identificados en el grupo migratorio (asiático) con HCB

Genotipos VHB	Pacientes (n=26)
C	11
B	4
F	3
D	1
A+C, A+F, B+C, B+E, C+F(2), D+F	7

Genotipo C único o coinfectando = 58%

Genotipo F único o coinfectando = 27%

## Discusión

Desde el ángulo epidemiológico, el genotipo F en conjunto con el genotipo H, constituyen los llamados genotipos del VHB del "Nuevo Mundo" porque se describen en las poblaciones nativas de Alaska, de Centro América y de América del Sur.<sup>1,2</sup> Como ya lo habíamos reportado recientemente,<sup>3</sup> en esta investigación confirmamos la preponderancia del genotipo F en los pacientes no migratorios con HCB habitantes de áreas urbanas de Venezuela.

La probabilidad que el predominio del genotipo F tenga relación con nuestro origen étnico representado por el mestizaje sigue siendo válida.<sup>3</sup> Es importante acotar que el genotipo F, por lo menos preliminarmente, lo hemos identificado en el 27% del grupo

de pacientes migratorios proveniente de países asiáticos (China, Taiwán) lo que refuerza la elevada circulación de este genotipo dentro de nuestras zonas urbanas. Más aún, el genotipo F en este último segmento de casos, fue detectado tanto infectando en forma única como coinfectando con el genotipo C característico de Asia.<sup>1,2</sup> Este último hallazgo tiende a sugerir que, la infección única o la coinfección con el genotipo F, puede haber sido adquirida localmente.

No obstante el predominio del genotipo F, también encontramos población urbana no migratoria infectada con otros genotipos como el A y el D los cuales se han identificado en otros países de Sur América fronterizos con Venezuela como Colombia y Brasil, llamando la atención un paciente coinfectado con genotipos E y F, siendo el genotipo E frecuente en África.<sup>1-3</sup>

La asociación de los diferentes genotipos del VHB con la presencia de virus salvaje (HCB antígeno e positivo) y/o de mutantes core:precore (HCB antígeno e negativo) se ha documentado ampliamente para otros genotipos pero escasamente para el genotipo F. En esta comunicación confirmamos que el genotipo F se asocia mayormente con HCB antígeno e positivo.<sup>3</sup> Es más, esta observación ya la describimos asociada incluso en forma significativa, a elevadas cargas virales<sup>3</sup> así como, con datos locales que sugieren que la HCB genotipo F parece tender a progresar hacia cirrosis y cáncer hepatocelular con mayor frecuencia de la anticipada.<sup>3</sup> En este sentido, en comparación con genotipo A el genotipo F demuestra mayor proporción de muerte relacionada con patología hepática, menor proporción de depuración del AgsHB y menor probabilidad de respuesta bioquímica o virológica sostenida con progresión más tórpida de la enfermedad hepática.<sup>2,5</sup>

Un segmento no despreciable (19%) de nuestros pacientes urbanos no migratorios presenta HCB antígeno e negativo lo que confirma la perentoriedad de cuantificar la viremia (ADN VHB circulante o carga viral) para el apropiado manejo de estos pacientes.

Por otra parte, la identificación del genotipo C y del genotipo B en el grupo evaluado de pacientes asiáticos, se relaciona con infección por VHB adquirida en su país de origen ya que son inmigrantes de zonas endémicas para estos genotipos.<sup>2</sup> Esto implica que el abordaje diagnóstico y el manejo terapéutico de los pacientes asiáticos con HCB que habitan en nuestro país, debería incluir como norma la investigación del genotipo del VHB. Esta pauta en esta población debiera considerarse mandataria por cuanto ya se ha documentado diferencias importantes en la progresión de la enfermedad hepática, en el desarrollo de cáncer hepatocelular y en la respuesta terapéutica de la HCB genotipo C versus la HCB genotipo B.<sup>5,6</sup> Más aún, sabemos que estas diferencias no solo distinguen a los genotipos B y C sino también a los genotipos A, D y, con creciente evidencia, al genotipo F.

Finalmente, en pacientes asiáticos se ha comprobado mayormente la asociación de los genotipos B y C con HCB antígeno e negativo (mutantes precore)<sup>6</sup>, lo que también encontramos en nuestra población de inmigrantes estudiados con genotipo C, incluyendo los coinfectados con genotipos C+F.

En conclusión, es notoria la elevada circulación del genotipo F del VHB en nuestras áreas urbanas. La distinta evolución de la

HCB descrita para genotipo F y, la identificación de otros genotipos diferentes al F en áreas urbanas sugiere que, independientemente del origen geográfico del paciente, la inclusión de los genotipos del VHB debiera considerarse pauta en el manejo de la HCB en Venezuela.

## Referencias Bibliográficas

1. Devesa M, Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res* 2007;8:7-12.
2. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype in the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;3:334-42.
3. Machado IV, Fortes MP, Vargas-Lovelle B, Trómpiz AC, López DA, León RV, Senior M, et al. Genotype F prevails in Venezuelan urban patients with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* 2010;9:172-76.
4. Naito H, Hayashi S, Abe K. Rapid and specific genotyping system for hepatitis B virus corresponding to six major genotypes by PCR using type-specific primers. *J Clin Microbiol* 2001;39:262-64.
5. Wai Ch-T, Fontana RJ. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes, variants, and mutants. *Clin Liver Dis* 2004;8:321-52.
6. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and Genomic Sequencing in Clinical Practice. *Clin Liver Dis* 2007;11:761-95.