

Hepatitis aguda E en Madrid: descripción de 18 casos

María Luisa Mateos^a, Auxiliadora Molina^a, Thuy H. Ta^a, Víctor Moreira^b, José María Milicua^b y Rafael Bárcena^b

^aServicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En países subdesarrollados, el virus de la hepatitis E (VHE) es el principal causante de las hepatitis no-A no-B no-C epidémicas de transmisión entérica. Sin embargo, en estos últimos años se han descrito casos de hepatitis esporádicas en Europa, sin que se encuentre como antecedente epidemiológico el viaje a países endémicos.

OBJETIVO Y PACIENTES: Presentamos 12 casos de hepatitis E esporádicas autóctonas (no se encontró ningún factor de riesgo epidemiológico) y 6 importadas (antecedente de viaje a Nepal, Santo Domingo, China, Brasil y Ecuador) estudiados entre junio de 1999 y diciembre de 2005.

RESULTADOS: El diagnóstico de hepatitis E se realizó en pacientes con síntomas de hepatitis aguda que presentaban anticuerpos IgG e IgM anti-VHE en sangre. El VHE es la causa de algunas hepatitis agudas en países desarrollados que antes se etiquetaban como de etiología desconocida.

CONCLUSIONES: La hepatitis E debe incluirse en el diagnóstico diferencial de hepatitis aguda incluso en pacientes sin antecedentes de viajes a zonas endémicas.

to Domingo, China, Brazil and Ecuador) were studied between June 1999 and December 2005.

RESULTS: HEV infection was diagnosed in patients with symptoms of acute hepatitis and the presence of IgG and IgM antibodies in serum with no other markers of hepatitis. HEV infection is probably overlooked in industrialized countries.

CONCLUSIONS: This diagnosis should be suspected in patients with acute hepatitis and anti-HEV antibodies in serum without known risk factors such as traveling to endemic areas.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis E (VHE) es una partícula esférica con una sola hebra de ARN de polaridad positiva. Se ha asignado a la familia *Caliciviridae*, dentro del género *Hepatitis E-like virus*, junto con los astrovirus humanos y el agente Norwalk. Recientemente se ha propuesto la reclasificación en una nueva familia a la que todavía no se ha dado un nombre¹. Es causa de lo que hasta hace poco se conocía como hepatitis no-A, no-B de transmisión entérica, y afecta principalmente a adultos jóvenes y niños. El período de incubación de la enfermedad es de 2 a 9 semanas y cursa como una hepatitis aguda autolimitada que no se cronifica. Sin embargo, no se puede considerar una enfermedad benigna, pues tiene una morbilidad y mortalidad alta en mujeres embarazadas y se han descrito casos de hepatitis fulminantes en áreas no endémicas². En países subdesarrollados de Asia, África y Centroamérica origina epidemias importantes, que afectan a miles de personas, principalmente por contaminación de los abastecimientos de agua en períodos de inundaciones³. En países industrializados, el VHE es origen de hepatitis importadas en enfermos con antecedente de viaje a zonas endémicas. Sin embargo, en estos últimos años, en Europa se han publicado casos esporádicos (Italia⁴, Grecia⁵, Reino Unido⁶, Austria⁷, Países Bajos⁸, Dinamarca⁹ y Francia¹⁰) en pacientes sin ningún antecedente de viaje a lugares donde la infección es endémica. En nuestro país, recientemente se han comunicado 9 y 3 casos autóctonos en Barcelona¹¹ y Madrid¹², respectivamente. Debido al

ACUTE HEPATITIS E IN MADRID: DESCRIPTION OF 18 CASES

INTRODUCTION: Hepatitis E virus (HEV) is the main cause of non-A non-B enterically transmitted hepatitis in underdeveloped countries but is rare in industrialized areas. However, in the last few years, several sporadic autochthonous hepatitis E cases have been reported in Europe and no risk factors, such as visiting to endemic areas, could be found in these patients.

OBJECTIVE AND PATIENTS: Twelve patients with sporadic autochthonous hepatitis E (no risk factors such as traveling to endemic areas) and six imported cases (travel to Nepal, San-

Correspondencia: Dra. M.L. Mateos Lindemann.
Servicio de Microbiología. Hospital Ramon y Cajal.
Ctra. Colmenar, Km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: mmateos.hrc@salud.madrid.org

Recibido el 3-1-2006; aceptado para su publicación el 5-2-2006.

TABLA I. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por el VHE

Casos	Sexo	Edad (años)	Bilirrubina (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)	Factor de riesgo	anti-VHE IgG/IgM (ELISA)	anti-VHE IgG/IgM (IB)
1	V	53	1,9	2.868	3.367	No	+/+	+/+
2 ^a	V	47	27,5	192	210	No	+/+	+/+
3	V	62	10,4	4.320	5.727	Trabajador (matadero)	+/+	+/+
4	V	71	12,7	55	84	No	+/+	+/+
5	M	80	16	132	156	No	+/+	+/+
6	V	75	15	216	165	No	+/+	+/+
7	V	56	21	4.640	6.320	Viaje (China)	+/+	+/+
8	V	43	14	285	1.565	Viaje (India y Nepal)	+/+	+/+
9	V	46	2,18	775	1.182	No	+/+	+/+
10	V	70	11,1	330	710	No	+/+	+/+
11	M	49	1,04	466	1.161	Contacto con caballos	+/+	+/+
12	V	48	2,50	176	207	Viaje (Santo Domingo)	+/-	+/+
13	V	27	1,74	1.702	3.290	Viaje (Brasil)	+/+	+/+
14 ^{a,b}	V	38	5,8	3.520	2.389	Carnicero	+/+	+/+
15 ^c	V	45	11,5	931	1.996	No	+/+	+/+
16	V	48	2,50	176	207	Viaje (Santo Domingo)	+/+	+/+
17	M	23	5,8	538	2.094	Viaje (Ecuador)	+/+	NR
18 ^{b,d}	V	46	1,1	341	598	Trabajos temporales	+/+	NR

V: varón; M: mujer; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alaninaminotransferasa; ELISA: inmunoanálisis; IB: *immunoblot*; NR: no realizado.
^aAlcoholismo crónico. ^bVHC positivo. ^cVIH positivo. ^dFibrosis quística.

elevado número de emigrantes, a la situación geográfica de España, a los frecuentes viajes de turismo o negocios a zonas endémicas, en nuestro país estamos en una situación epidemiológica idónea para que surjan nuevos casos, como lo demuestra el aislamiento del VHE en aguas residuales de un matadero en Barcelona¹³. Por lo tanto, hay que considerar el diagnóstico de hepatitis E en los pacientes que, sin antecedentes de viajes, presenten clínica de hepatitis aguda y anticuerpos contra el VHE (anti-VHE) en sangre, tras haber descartado la infección aguda por VHA, VHB y VHC.

El presente estudio describe las características clínicas, diagnósticas y epidemiológicas de 12 casos de hepatitis E autóctonos y 6 importados en el área norte de la Comunidad de Madrid.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudió a 18 pacientes que entre junio de 1999 y diciembre de 2005 fueron diagnosticados de hepatitis aguda E en los Servicios de Urgencias y de Gastroenterología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

El estudio serológico de los marcadores para los virus de la hepatitis A (IgM-VHA), hepatitis B (HbsAg, anti-HBc y ADN-VHB) y hepatitis C (anti-VHC y ARN-VHC) fueron negativos en todos excepto en 3 pacientes con hepatitis C crónica conocida (pacientes 14, 15 y 18 de la tabla I). Los anticuerpos IgG contra VHE (IgG-VHE) resultaron positivos en todos ellos en la primera muestra de sangre obtenida a la llegada al hospital y en otras posteriores. Los anticuerpos IgM-VHE fueron positivos en 17 pacientes y negativos en 1.

La determinación de los marcadores serológicos virales HBsAg, anti-HBc, IgM-VHA y anti-VHC se realizaron en suero con método inmunoenzimático automatizado (ASXYM, Abbott Laboratories, North Chicago, Estados Unidos). Se estudió el ADN-VHB y el ARN-VHC en muestras de suero por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con extracción, detección y amplificación automatizada (Cobas Amplicor, Roche Laboratories, New Jersey, Estados Unidos). Se detectó en suero los anticuerpos IgG-VHE y IgM-VHE con prueba inmunoenzimática (ELISA; Bioelisa HEV IgG y Bioelisa HEV IgM, Biokit, Barcelona, España) y posteriormente se confirmó la determinación con una técnica de *immunoblot* que contiene 4 antígenos recombinantes (*E. coli*) y diferencia anticuerpos IgG-VHE e IgM-VHE (recomBlot HEV IgG/IgM, Mikrogen GMBH, Martinsried, Alemania).

En la tabla I se muestran la edad, el sexo, los antecedentes epidemiológicos y los datos más significativos de la historia clínica de los 18 pacientes estudiados.

RESULTADOS

El diagnóstico de hepatitis E se realizó por la presencia de anticuerpos IgG-VHE y un cuadro clínico compatible con hepatitis aguda. Se detectó anticuerpos IgM-VHE en 17 casos. Únicamente en el paciente 12 se encontró discordancia en los resultados obtenidos por los 2 métodos, enzimo-inmunoanálisis e *immunoblot*. De los 18 pacientes estudiados, 15 eran varones y 3, mujeres. La media de edad era 51,5 (intervalo, 23-80) años. Las enzimas hepáticas ASAT y ALAT estaban elevadas en todos ellos (medias, 1.203,5 UI/l y 1.745,6 UI/l; intervalos, 55-4.640 y 84-6.320, respectivamente) y presentaban un patrón bioquímico de hepatitis de predominio colestásico; 15 pacientes mostraron marcadores serológicos para el VHA, el VHB y el VHC negativos y 3 presentaban anticuerpos anti-VHC en el momento del estudio, y ya tenían diagnóstico previo de hepatitis C crónica. Un paciente estaba infectado por el VIH y seguía tratamiento con antirretrovirales. Sólo 3 enfermos necesitaron hospitalización, aunque de menos de 1 semana. El seguimiento de los pacientes se realizó al menos durante 1 año, excepto en los casos diagnosticados en 2005 (pacientes 13 a 18). Se investigó los factores de riesgo epidemiológicos como el antecedente de viajes a zonas endémicas, contacto con antepasados de otros países, relación con animales, tipo de trabajo, consumo de comidas exóticas, etc., y 6 de ellos habían viajado por motivos turísticos, de negocios o familiares a zonas endémicas (Santo Domingo, India, Nepal, China, Brasil y Ecuador). Los demás no habían realizado ningún viaje al extranjero. Todos los pacientes vivían en el área norte de la Comunidad de Madrid y tenían como hospital de referencia el Ramón y Cajal.

DISCUSIÓN

En países endémicos es bien conocido que el VHE es una causa frecuente de hepatitis aguda esporádica y también

que puede originar grandes epidemias, transmitidas generalmente por aguas contaminadas. En los países no endémicos, además de presentarse casos autóctonos esporádicos de hepatitis aguda, el virus puede circular de forma no virulenta y causar una forma asintomática. Así se explicaría que la prevalencia de anticuerpos en la población general sea de aproximadamente un 5%¹⁴ sin que los individuos con anticuerpos IgG-VHE hayan estado previamente expuestos a factores de riesgo. En España, la prevalencia de anticuerpos anti-VHE en donantes de sangre y mujeres embarazadas es del 2,8%¹⁵ y el 0,6%¹⁶, respectivamente. Recientemente se ha comunicado el aislamiento del VHE en aguas residuales en un matadero de Barcelona, por lo que la circulación del virus entre nuestra población está comprobada¹³. También se ha comunicado la presencia del VHE genotipo 3 en el sur de Francia, en zonas muy cercanas a España, en pacientes con hepatitis aguda esporádica¹⁰. La situación epidemiológica de Francia y España es probablemente la misma, por lo que no se puede considerar un factor de riesgo la proximidad a ese país. El motivo por el que el VHE produce epidemias en unos países y no en otros puede ser epidemiológico y principalmente porque las medidas higiénico sanitarias de la población son más efectivas en los países industrializados. En cuanto a las vías de transmisión, hay evidencia de que la hepatitis E es una zoonosis cuyo principal reservorio es el cerdo. Incluso hay coincidencia genética de hasta el 97% de los nucleótidos entre aislamientos humanos y de ese animal¹⁷. También se ha demostrado infección cruzada entre distintas especies¹⁸. Recientemente, se ha publicado un estudio en Japón en el que el único antecedente epidemiológico de 25 casos de hepatitis E es la ingestión de hígado e intestino de cerdo sin cocinar, por lo que se indica que la vía orofecal también es importante en países desarrollados¹⁹. Se debe considerar como factores de riesgo el contacto con animales y la manipulación de órganos contaminados. Los productos crudos del cerdo pueden actuar como vectores en la transmisión de la infección. Este factor epidemiológico debe ser tenido en cuenta en España debido a nuestra cultura gastronómica.

Otra vía posible de transmisión es la postransfusional²⁰⁻²², pero tiene un papel poco relevante en países no endémicos, con prevalencia de infección baja y no se debe considerar en España.

Entre los antecedentes epidemiológicos de nuestros pacientes no constaban transfusiones, ingestión de comidas exóticas no habituales ni contacto con animales, excepto una paciente que montaba a caballo una o 2 veces por semana, otro enfermo que trabajaba en un matadero, un tercer paciente que es carnicerero y otro que tenía trabajos temporales en los que no se descarta el contacto con animales; 6 de ellos habían viajado a zonas endémicas o provenían de ellas y 1 tuvo múltiples relaciones sexuales de riesgo en Brasil, por lo que es casi seguro que contrajeran en los países visitados la infección, que se inició clínicamente a su regreso a España, dado que el período de incubación es de 2 a 9 semanas.

Los síntomas clínicos de los pacientes estudiados corresponden a la hepatitis aguda autolimitada en todos ellos,

excepto en un enfermo que falleció a los 20 días del ingreso con un síndrome hepatorenal (paciente 2). Entre los antecedentes personales cabe destacar una cirrosis hepática de posible etiología alcohólica. Está descrito que la asociación de VHE y hepatopatía crónica origina altas morbilidad y mortalidad debido a que el VHE causa descompensación hepática grave, que se complica con encefalopatía hepática y fallo renal²³. De los 18 pacientes, 3 estaban coinfectados con el VHC. No se pueden sacar conclusiones por el escaso número de enfermos, pero la infección por el VHC podría predisponer a la infección por otros virus hepatotropos.

Se considera que en zonas endémicas, la hepatitis E afecta predominantemente a adolescentes y niños. Sin embargo, la media de edad de nuestros enfermos es 51,5 años y todos excepto 3 son varones. Este rasgo característico también ha sido señalado por otros autores¹⁰ y puede deberse a que las características epidemiológicas de la hepatitis E son distintas en las zonas endémicas y en las industrializadas. Posiblemente, en los países endémicos las personas jóvenes llevan a cabo tareas con mayor riesgo de contraer la infección, mientras que en los países desarrollados son los adultos los que, por sus actividades laborales o hábitos, tienen mayor probabilidad de estar en contacto con el VHE.

Todos los pacientes presentaban anticuerpos IgG-VHE en la muestra de sangre obtenida a la llegada al Hospital Ramón y Cajal y en otras posteriores, cuando se dispuso de ellas. Sin embargo, en uno de ellos no se detectaron anticuerpos IgM-VHE. Este hecho no es sorprendente y ha sido constatado por otros autores, que comunican baja sensibilidad de la prueba (alrededor del 53,3%)²⁴. Las pruebas serológicas utilizadas para el diagnóstico de hepatitis E no tienen la sensibilidad deseada, pues incluyen solamente 2 cepas distintas del VHE obtenidas en países endémicos (México y Myanmar) y puede ser que éstas difieran de las que existen en zonas no endémicas y no sean adecuadas para el diagnóstico debido a la variedad geográfica del virus. Hay que señalar que las 2 pruebas de diagnóstico disponibles comercialmente dieron resultados similares en todos los enfermos, excepto uno en el que no se detectó IgM-VHE. Una posible explicación para la ausencia de estos anticuerpos es que en el momento de estudiar la primera muestra de sangre hubieran disminuido ya hasta hacerse indetectables. No se ha podido comprobar porque no se disponía de sangre previa a la aparición del cuadro de hepatitis aguda.

Se debe considerar la infección por el VHE como una enfermedad emergente. En España se han comunicado hasta ahora 2 casos de hepatitis E en Sevilla^{25,26}, 11 en Barcelona¹¹ y 5 en Madrid¹². Asimismo, se han encontrado 3 casos entre 21 enfermos a los que se había diagnosticado previamente de hepatitis tóxica por fármacos²⁷. Es decir que en estos últimos años se ha comunicado en España un total de 19 casos de hepatitis E autóctonos. Sin embargo, muchos casos de hepatitis aguda por VHE pueden haber pasado inadvertidos y fueron clasificados como de etiología desconocida por no haberse tenido en cuenta el diagnóstico de hepatitis E. Dados el aumento del número de emigrantes

procedentes de países endémicos con malas condiciones higiénicas, la situación geográfica de nuestro país, el turismo masivo a países con alta prevalencia^{28,29} y la mayor disponibilidad de las pruebas diagnósticas, se puede prever que el número de casos de hepatitis E, tanto autóctonos como importados, aumentará en los próximos años.

Por eso creemos importante llamar la atención sobre la posibilidad de diagnosticar hepatitis E en los enfermos que presentan síntomas clínicos de hepatitis aguda con o sin antecedentes epidemiológicos y en los que se ha descartado una infección aguda por otros virus hepatotropos. En este momento, la hepatitis E no supone una amenaza para la salud pública en nuestro país, pero conviene considerar la infección por el VHE en los países industrializados como emergente o incluso un patógeno oportunista³⁰ a la espera de un fallo en la infraestructura sanitaria para producir epidemias similares a las de los países en vías de desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- Berke T, Matson DO. Reclassification of the *Caliciviridae* into distinct genera and exclusion of hepatitis E virus from the family on the basis of comparative phylogenetic analysis. *Arch Virol.* 2000;145:1421-36.
- Ohnishi S, Kang J, Maekubo H, et al. A case report: two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol Res.* 2003;25:213-8.
- Krawczynski K. Hepatitis E. *Hepatology.* 1993;17:932-41.
- Grieco A, Miele L, Gasbarrini G, et al. Sporadic HEV hepatitis in Italy. *Gut.* 2001;48:580.
- Tassapoulos NC, Krawczynski K, Hatzakis A, et al. Case report: role of hepatitis E virus in the etiology of community acquired non-A non-B hepatitis in Greece. *J Med Virol.* 1994;42:124-8.
- Ijaz Samreen, Arnold Eve, Banks Malcolm, et al. Non-travel-Associated Hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis.* 2005;192:1166-72.
- Worm H, Schlauder G, Wurzer H, et al. Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Austria: sequence, phylogenetic and serological analysis. *J Gen Virol.* 2000;81:2885-90.
- Widdowson M, Jaspers W, Van der Poel W, et al. Cluster of cases or acute hepatitis associated with Hepatitis E virus infection acquired in the Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2003;36:29-33.
- Christensen PB, Engle RE, Jacobsen SE, et al. High prevalence of hepatitis E antibodies among Danish prisoners and drug users. *J Med Virol.* 2002;66:49-55.
- Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the South West of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol.* 2004;74:419-24.
- Buti M, Clemente-Casares P, Jardi R, et al. Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E in Spain. *J Hepatol.* 2004;41:126-31.
- Sánchez M, Moreno E, Avello A, et al. Dos nuevos casos de hepatitis E autóctonos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:138.
- Pina S, Buti M, Cotrina M, et al. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *J Hepatol.* 2000;33:826-33.
- Scharschmidt BF. Hepatitis E: a virus waiting. *Lancet.* 1995;346:519-20.
- Mateos ML, Camarero C, Lasa E, et al. Hepatitis E virus: relevance in blood donors and risk groups. *Vox Sang.* 1999;76:78-89.
- Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, et al. Prevalencia de la inmunidad frente a los virus de la hepatitis en gestantes del Área Sanitaria de Gijón. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:347-52.
- Schlauder G, Dawson G, Erker J, et al. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *J Gen Virol.* 1998;79:447-56.
- Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol.* 1998;72:9714-21.
- Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, et al. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol.* 2005;76:341-9.
- Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:778-84.
- Xia NS, Zhang J, Zheng YJ, et al. Transfusion of plasma from a blood donor induced hepatitis E in Rhesus monkey. *Vox Sang.* 2000;4:86:45-7.
- Arankalle V, Chobe L. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post transfusion hepatitis E. *Vox Sang.* 2000;79:72-4.
- Monga R, Garg S, Rtyagi P, et al. Superimposed acute hepatitis E infection in patients with chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol.* 2004;23:45-6.
- Lin CH, Wu JCH, Chang TT, et al. Diagnostic value of immunoglobulin G (IgG) and IgM anti-hepatitis E virus (HEV) tests based on HEV RNA in an area where hepatitis E is not endemic. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3915-8.
- Romero Gómez M, Suárez García E, Vargas J, et al. Un caso de hepatitis aguda E en Sevilla. *Gastroenterol Hepatol.* 1997;20:217-8.
- Moreno García M, Fernández González F, Portus de Marco MV, et al. Hepatitis aguda E en España. *Med Clin (Barc).* 1995;105:706.
- Patier de la Peña JL, Cerecedo I, Muños de Iriondo I, et al. Aspectos actuales de la hepatitis E. *Med Clin (Barc).* 2004;122:717-8.
- Quintana A, Sánchez L, Larralde O, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in residents of a district in Havana, Cuba. *J Med Virol.* 2005;76:69-70.
- Carrilho FJ, Mendes Clemente C, Da Silva LC. [Epidemiology of hepatitis A and E virus infection in Brazil]. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:118-25.
- Emerson S, Purcell R. Running like water –the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med.* 2004;351:2367-9.