



NOTA TÉCNICA

Hepatitis E: aparición de casos esporádicos en el Área de Salud de Mérida



CrossMark

Macarena Calvente de Rávena, Raquel de la Fuente del Río*,
Valentín Moreno Carbonell y María Pierna Álvarez

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz, España

Recibido el 20 de agosto de 2015; aceptado el 2 de noviembre de 2015

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Virus de la hepatitis E;
Epidemiología;
Zoonosis;
Serología;
Reacción en cadena de la polimerasa

Resumen El virus de la infección por hepatitis E (HEV) es un importante problema de salud pública en muchos países en desarrollo, causando principalmente hepatitis aguda autolimitada por el consumo de agua contaminada. En países industrializados, la hepatitis E aguda presenta una incidencia puntual aunque de mayor gravedad, detectándose en viajeros procedentes de zonas endémicas, así como casos fortuitos debidos al consumo o contacto con carne de cerdo cruda o poco cocinada.

En el Área de Salud de Mérida, se realizó un estudio de los casos de hepatitis E durante el periodo comprendido entre enero del 2013 y junio del 2015. Como resultado se detectaron 9 casos, localizados entre septiembre del 2014 y junio del 2015. Dichos casos se caracterizaban por hipertransaminasemia y, además, 5 de ellos presentaban factores de riesgo para la predisposición de la enfermedad.

Los resultados en nuestro medio corresponden a casos esporádicos, en donde no se ha podido identificar la vía de transmisión. Sin embargo, se sugiere la zoonosis como la causa más probable, al ser uno de los reservorios el cerdo doméstico y el jabalí salvaje, los cuales presentan una gran importancia en la agroalimentaria en el Área de Extremadura.

© 2015 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hepatitis E virus;
Epidemiology;
Zoonosis;
Serology;
Polymerase chain reaction

Hepatitis E: Appearance of sporadic cases in Merida Health Area

Abstract Virus infection hepatitis E (HEV) is a serious public health problem in many developing countries, mainly self-limited acute hepatitis caused by drinking contaminated water. In industrialized countries, acute hepatitis E has a punctual incidence detected although more serious incident. It is detected in travelers from endemic areas and incidental circumstances due to raw or undercooked pork consumption or contact.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raqueldelafuente2@hotmail.com (R. de la Fuente del Río).

A study of cases of hepatitis E was taken in Merida Health Area during the period of January 2013 to June 2015. As a result, nine cases were detected between September 2014 to June 2015. These cases were characterized by transaminases elevation. In addition, five of them presented HEV-disease predisposition risk factors.

Sporadic cases were the result in our area. The route of HEV transmission has not been identified. However, zoonosis is suggested as the most probably transmission via. Domestic pigs and wild boar are the principal HEV reservoirs, which present an enormous importance over nutrition and agriculture in the Extremadura Area.

© 2015 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El virus de la hepatitis E (HEV) fue identificado en 1983¹. Se trata de un virus sin envuelta con genoma de ARN de cadena sencilla de aproximadamente 7,2 kb, la cual incluye 2 regiones UTR (regiones no traducidas) en ambos extremos (5' y 3') y 3 marcos de lectura abiertos (ORF1, ORF2 Y ORF3). ORF1 codifica para las proteínas no estructurales del virus. ORF2 determina la expresión de las proteínas de la cápside viral, mientras que ORF3 codifica para una pequeña fosfoproteína cuya función es probablemente facilitar la salida del virus de la célula infectada².

El HEV está incluido en la familia de *Herpeviridae*, en el que se han caracterizado 4 genotipos y varios subtipos diferentes. HEV-1 y HEV-2 son considerados exclusivamente enfermedades antroponóticas, asociadas a epidemias a través de agua contaminada en países en desarrollo de Asia, África y América Latina. Los casos esporádicos HEV-1 y HEV-2 encontrados en países desarrollados son en parte importados desde estas zonas endémicas mediante viajeros. HEV-3 y HEV-4 pueden infectar otras especies animales, en especial cerdos domésticos y jabalíes salvajes en países industrializados, asociándose esta infección al consumo de carne cruda o poco cocinada, o al contacto con animales vivos contaminados con HEV³. Aunque existen informes que relacionan algunas de estas infecciones con transfusiones o trasplantes, también puede ser transmitido a través de sangre contaminada⁴. Los casos de hepatitis E en Europa se han incrementado de forma notable en los últimos años, siendo la mayoría debidos al HEV-3, el cual es autóctono⁵.

Las infecciones por HEV son clínicamente inaparentes en la mayoría de los casos y solo un pequeño número de personas cursan con síntomas. La mayoría del diagnóstico se basa en la bioquímica que suele cursar con un aumento en los valores de transaminasas y en la determinación de distintos marcadores serológicos y virológicos que correlacionan con las infecciones en sus diferentes estadios. Generalmente, esta enfermedad es autolimitada y sin secuelas⁶. La cronicación del HEV ha sido descrita exclusivamente en el genotipo 3 del HEV^{7,8}, principalmente en personas inmunosuprimidas, trasplantados y VIH positivos. En las zonas endémicas, ocurre principalmente en adultos jóvenes, sobre todo como hepatitis aguda icterica autolimitada, mientras que en países no endémicos suele detectarse mediante pruebas serológicas en casos con hepatitis no filiadas, sobre todo

en hombres de mediana edad o mayores, a menudo con patologías previas⁹.

En el presente trabajo se pretende exponer una serie de casos clínicos esporádicos de HEV registrados en los últimos años en el suroeste de España. La mayoría de ellos, en este caso, son mujeres de mediana edad o mayores que presentan factores de riesgo para la predisposición de la enfermedad detectados mediante pruebas serológicas en casos de hepatitis no filiadas y en los que se sugiere la zoonosis como la causa más probable.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los casos de HEV diagnosticados en el Servicio de Microbiología del Hospital de Mérida, durante el periodo comprendido entre enero del 2013 hasta julio del 2015. La muestra de nuestro estudio correspondió al suero de los pacientes. La serología y la detección del ARN viral fueron realizadas en el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda. Dichas muestras fueron transportadas en un envase refrigerado entre 2-8 °C, para la conservación de la muestra, hasta su posterior análisis.

La técnica serológica empleada se basa en ensayo Inmunoblot. En dicha técnica se detecta IgG e IgM anti-HEV del suero del paciente frente a la proteína altamente conservada e inmunogénica de la cápside viral codificada por el ORF2. Además, a nivel viral, se realiza la detección del genoma (ARN) a través de PCR mediante transcripción reversa (RT-PCR).

Resultados

Durante el periodo de estudio, se detectaron 9 casos de hepatitis E, localizándose en la etapa comprendida entre septiembre del 2014 y junio del 2015.

La distribución por sexos fue de 7 mujeres (78,78%) y 2 hombres (22,22%), con una media de edad de 56 años. Estudiando las historias clínicas y analíticas de los pacientes, además de presentar hipertransaminasemia y serología negativa para virus A, B, C, citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB), encontramos que coexistían factores de riesgo que podían predisponer a algunos pacientes a presentar la infección.

Tabla 1 Casos positivos y factores de riesgo asociados

N.º paciente	Anti-HEV IgG Inmunoblot	Anti-HEV IgM Inmunoblot	HEV ARN RT-PCR	Factores de riesgo
1	Negativo	Positivo	Negativo	Contacto con animales de granja, DM tipo 2
2	Positivo	Negativo	Positivo	Hipertransaminasemia tóxica por paracetamol
3	Positivo	Positivo	Negativo	Intervención quirúrgica reciente (colecistectomía por litiasis biliar)
4	Positivo	Positivo	Negativo	^a
5	Positivo	Positivo	Negativo	Cáncer gástrico en tratamiento con QT Y RT
6	Negativo	Positivo	Negativo	Trasplante renal en tratamiento con Tacrolímús
7	Positivo	Positivo	Positivo	^a
8	MI	Positivo	Positivo	^a
9	Positivo	Positivo	Positivo	^a

Anti-HEV IgG Inmunoblot: anticuerpos IgG antihepatitis E mediante ensayo de Inmunoblot; Anti-HEV IgM Inmunoblot: anticuerpos IgM antihepatitis E mediante ensayo de Inmunoblot; HEV ARN RT-PCR: detección del ARN viral mediante RT-PCR; MI: muestra insuficiente.

^a Sin factores de riesgo asociados en la historia del paciente.

La [tabla 1](#) expone la relación de los casos positivos y los factores de riesgo. En cuanto a la localización geográfica de los casos confirmados, se observa la siguiente distribución geográfica: Mérida (4 casos), Guareña (un caso), Esparragalejo (un caso), Arroyo de San Serván (un caso), Villafranca de los Barros (un caso) y Aldea de Retamar (un caso).

Discusión

Los casos encontrados de HEV en nuestro medio corresponden a sucesos esporádicos, tal y como describe la literatura para países desarrollados, representando solo una minoría de las hepatopatías virales agudas. En la mayoría de los casos no se llega a identificar la vía de infección, aunque se sugiere la zoonosis como causa más probable, siendo el cerdo su reservorio principal. En un área como la nuestra (Extremadura), este hecho cobra especial relevancia¹⁰.

Actualmente existen técnicas serológicas que aportan rapidez en el diagnóstico a la espera de las pruebas de moleculares confirmatorias. No obstante, se disponen de escasos kits de inmunodiagnóstico en el mercado para la detección de anticuerpos anti-HEV¹¹. Las diferencias en sensibilidad y especificidad encontradas entre ellos debidas principalmente a una baja sensibilidad para la detección de anti-HEV en la fase convalescente hacen ser cautos¹². Así mismo, la propia evolución de la enfermedad hace que la respuesta sea insuficiente, especialmente durante la infección subclínica, o tras una infección aguda¹⁰.

En nuestra serie de casos, de los 9 pacientes estudiados con hipertransaminasemia de sospecha infecciosa 4 de ellos presentaron ARN viral positivo como marcador de infección activa, pudiéndose confirmar la presencia del HEV. En el resto no se pudo detectar ARN viral, aunque en 2 de ellos se detectó la presencia de anticuerpos IgM anti-HEV. Dichos anticuerpos aparecen al inicio de la enfermedad clínica, durante la infección aguda y disminuyen hasta desaparecer

transcurridos 4 o 5 meses, por lo que su presencia indicaría un contacto reciente.

En los 3 casos restantes tampoco se pudo detectar la carga viral del HEV, aunque sí se detectó la presencia de anticuerpos anti-HEV IgM e IgG. Desde el punto de vista puramente serológico, una infección aguda por el VHE es en general positiva para IgM e incluso para IgG anti-VHE debido a su aparición muy temprana, mientras que solo este último es positivo para infección pasada y tiene más valor en estudios de seroprevalencia¹⁰. Por lo tanto, en ambas situaciones estaríamos probablemente ante una infección aguda por HEV según la serología, pero sin confirmación de la presencia del genoma viral. Además, se ha de tener en cuenta que el ARN viral como marcador virológico tiene un valor limitado para el diagnóstico de infección aguda por lo breves que son los periodos de viremia¹⁰.

Como conclusión, al igual que en los casos presentados, en aquellos sujetos con hipertransaminasemia de sospecha infecciosa, con serología para virus A, B, C y CMV, y VEB negativas y que hayan estado en contacto con animales posiblemente infectados, ingerido presumiblemente carne de cerdo o verduras regadas con aguas contaminadas, ha de investigarse la presencia de un HEV, siempre mediante técnicas moleculares confirmatorias y en el caso que estén disponibles, mediante técnicas serológicas para acelerar un diagnóstico presuntivo a la espera del confirmatorio.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Quede constancia de nuestra gratitud a nuestros compañeros del Servicio de Microbiología, cuyas sugerencias al borrador de este artículo contribuyeron a mejorarlo.

Bibliografía

1. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20:23–31.
2. Vina-Rodríguez A, Schlosser J, Becher D, Kaden V, Groschup MH, Eiden M. Hepatitis E virus genotype 3 diversity: Phylogenetic analysis and presence of subtype 3b in wild boar in Europe. *Viruses*. 2015;7:2704–26.
3. Serracca L, Battistini R, Rossini I, Mignone W, Peletto S, Boin C, et al. Molecular investigation on the presence of hepatitis E virus (HEV) in wild game in North-Western Italy. *Food Environ Virol*. 2015;7:206–12.
4. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany-an under-reported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(35-36):577–83.
5. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis*. 2008;198:1732–41.
6. Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrkou C, Kauffmann W, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: A single-centre experience. *Liver Int*. 2013;33:722–6.
7. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*. 2012;142:88–97.
8. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany-an under reported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(35-36):577–83.
9. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1484–93.
10. Rodríguez-Frías F, Jardi R, Buti M. Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:624–34.
11. Sánchez Partidas DA, Gutiérrez García CR. Virus de la hepatitis E: Características biológicas y epidemiológicas. *RSVM*. 2012;32:6–12.
12. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*. 2011;161:15–22.