



ORIGINAL BREVE

Experiencia en el diagnóstico de hepatitis E en una unidad de enfermedades infecciosas tropicales

D. Morales Senosiáin^{a,*}, M.J. Mellado Peña^a, M. Gutiérrez Angulo^b, P. Trevisi Lannoó^b y M. García Hortelano^a

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Adopción Internacional y Niño Viajero, Servicio de Pediatría, Hospital Carlos III, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Carlos III, Madrid, España

Recibido el 20 de junio de 2011; aceptado el 16 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 18 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Hepatitis E;
Diagnóstico;
Serología

KEYWORDS

E Hepatitis;
Diagnosis;
Serological

Resumen El virus de la hepatitis E (VHE) es endémico en algunos países en vías de desarrollo. Produce cuadros de hepatitis aguda con casos esporádicos o epidemias. La principal vía de transmisión es fecal-oral sobre todo por aguas contaminadas. En países desarrollados cada vez se describen más casos debido fundamentalmente a los movimientos poblacionales (viajeros, inmigrantes, adopciones internacionales) aunque también han aumentado los casos autóctonos. Actualmente disponemos de técnicas serológicas y moleculares para el diagnóstico de la infección. Describimos la experiencia diagnóstica de la infección por VHE en una Unidad de Patología Infecciosa y Tropical Pediátrica de Madrid.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Experience in the diagnosis of hepatitis e in a tropical infectious diseases unit

Abstract The hepatitis E virus (HEV) is endemic in some developing countries. It produces acute hepatitis in sporadic cases or epidemics. The main transmission route is faecal-oral by contaminated waters. In developed countries the cases described are more and more frequent, mainly due to population movement (travellers, immigrants, international adoptions), although there have also been increases in the local population. We currently have serological and molecular techniques for the diagnosis of this infection. We describe the experience in the diagnosis of the infection by HEV in a Paediatric Tropical Infectious Diseases Unit in Madrid.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El VHE es el principal agente de la hepatitis de transmisión entérica no-A, no-B a nivel mundial. Es un virus esférico sin envoltura, con genoma constituido por una sola hebra de

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: moralesdesiree2010@gmail.com
(D. Morales Senosiáin).

ARN que se ha clasificado en la familia *Hepaviridae*¹⁻³. El VHE se subdivide en 4 genotipos que presentan distinta distribución geográfica. En áreas endémicas de Asia y África predomina el genotipo 1 mientras que en Europa y Estados Unidos el 3^{1,4,5}.

La vía de transmisión principal es la fecal-oral, fundamentalmente por la ingesta de aguas contaminadas. Sólo ocasionalmente se produce la transmisión persona-persona¹, siendo importante destacar la vía de transmisión vertical por las elevadas tasas de infección en los hijos de gestantes infectadas^{6,7}. Es una infección de distribución mundial, siendo endémica en algunos países de Asia, Oriente medio, norte de África y América central^{4,8}. La infección puede aparecer en forma de casos esporádicos o como brotes epidémicos, fundamentalmente en áreas endémicas y en relación con condiciones higiénicas deficitarias, suministro de agua no potable o aguas estancadas^{1,9}. En países desarrollados, incluido España, considerados como zonas no endémicas, también se han descrito casos esporádicos autóctonos¹⁰⁻¹² de posible transmisión zoonótica⁹.

El periodo medio de incubación tras la infección es de 40 días¹. La mayoría de infectados permanecen asintomáticos y los que presentan clínica cursan de forma similar a otras hepatitis agudas (malestar general, anorexia, vómitos, dolor abdominal, ictericia, fiebre, coluria, hepatomegalia, etc.)^{1,13,14}. También puede haber una elevación sérica de enzimas hepáticas y bilirrubina cuyos niveles suelen normalizarse entre 1 y 6 semanas tras el inicio de la enfermedad¹, aunque se han descrito casos en los que pueden tardar hasta 6 meses^{13,14}. El periodo de transmisión no está bien delimitado, parece que la excreción de VHE en heces comienza aproximadamente 1 o 2 semanas antes del inicio de los síntomas y continúa durante 2 o 3 semanas después^{1,13,14}. No se han descrito infecciones crónicas por VHE y en general la evolución de los pacientes es favorable, excepto en embarazadas en las que puede producir un fallo hepático fulminante (FHF), sobretodo en el tercer trimestre de gestación. También durante el embarazo se asocia a abortos tardíos y se han descrito casos de hepatitis neonatal de transmisión vertical con elevada morbimortalidad perinatal^{7,15}. La mortalidad en la población general es alrededor del 1%¹ con una tasa superior al 20% en embarazadas, llegando al 100% en las que presentan FHF^{16,17}.

Tras la infección por el VHE hay un aumento en suero de inmunoglobulinas (Ig) específicas frente al virus. Las Ig M anti VHE generalmente aparecen desde el inicio de los síntomas, coincidiendo con el aumento de transaminasas, manteniéndose detectables durante 2 o 3 meses. Las Ig G anti VHE aparecen poco después de las Ig M, aproximadamente al mes de la infección, y pueden mantenerse elevadas durante años^{1,18}, confiriendo protección a corto-medio plazo.

El diagnóstico de la infección por VHE se basa en técnicas serológicas que detectan anticuerpos específicos frente al VHE en suero. La técnica de ensayo inmunoenzimático (ELISA) es la herramienta de diagnóstico principal para la detección de Ig M e Ig G anti VHE³, pero debido a su relativa falta de especificidad, puede presentar falsos positivos; recomendándose que las muestras positivas sean confirmadas mediante inmunoblot⁹. Algunos centros disponen también de otras

técnicas diagnósticas como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa)¹.

El tratamiento es sintomático y no existen en la actualidad fármacos antivirales efectivos ni estudios que avalen el uso de Ig específicas frente a VHE. Dada la previsible morbilidad en países en desarrollo son fundamentales las medidas preventivas destinadas a evitar la infección.

Objetivos

Describir la experiencia sobre el VHE en una Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, centro de referencia para enfermedades tropicales (Hospital Carlos III de Madrid).

Material y métodos

Se presentan 4 pacientes procedentes de zona endémica de VHE, atendidos en la Unidad de Adopción Internacional, en los que se detectaron anticuerpos IgM o IgG anti VHE positivos en suero mediante la técnica de ELISA. Para ello se revisaron todas las serologías realizadas en niños para descartar la infección por el VHE, desde la instauración de la técnica en nuestro centro en mayo de 2009 hasta abril de 2011. En todos los casos la confirmación diagnóstica se realizó mediante la técnica de Inmunoblot. El Kit de ELISA utilizado fue de DIA.PRO y el de Inmunoblot de ALL.DIAG. Se han revisado las historias clínicas de estos pacientes.

Resultados

Se describen los 4 pacientes (ver [tablas 1 y 2](#)). Todos son niños adoptados de Asia; dos de India, uno de China y otro de Kazajstán. Tres mujeres y uno varón. En el momento de la detección de los anticuerpos anti VHE: el rango de edad es de 2 a 15 años; el tiempo transcurrido en España oscila entre 15 días y 13 años y uno presentaba fiebre y deposiciones diarreicas sin síntomas evidentes de hepatitis aguda, encontrándose el resto asintomáticos. En todos se descartó la infección aguda por VHA y la coinfección por VHC y VIH. Respecto al VHB, dos pacientes presentaban coinfección crónica por VHB y dos estaban inmunizados. Todos presentaban cifras de enzimas hepáticas y bilirrubina cercanas a la normalidad, algo más elevadas en el paciente 4 coinfectado por VHB.

En el paciente 1 se detectó por ELISA Ig M límite que resultó negativa por Inmunoblot. En el paciente 2 se detectó Ig G límite por ELISA, que también resultó negativa por Inmunoblot. En los pacientes 3 y 4 se detectaron Ig G positivas mediante ELISA que posteriormente se confirmaron positivas por Inmunoblot. En el paciente 3 las Ig M fueron negativas también mediante ambas técnicas, en cambio en el paciente 4 se detectaron Ig M límite mediante ELISA que fueron negativas por Inmunoblot.

Discusión

Tras la revisión realizada hemos querido destacar las siguientes cuestiones:

Tabla 1 Descripción de los pacientes

	Pais origen	Sexo	Edad(años)	Tiempo en España	Síntomas	VHA	VHB	VHC	VIH	AST/GOT (UI/L)	ALT/GPT (UI/L)	GGT (UI/L)	Bb total (UI/L)
1	Kazajstán	M	5	15 d	No	N	I	N	N	28	18	13	0,8
2	China	M	2	15 d	Fiebre, diarrea	N	I	N	N	51	43	13	0,5
3	India	M	15	13 a	No	I	C	N	N	16	16	19	1,2
4	India	V	8	18 m	No	I	C	N	N	43	62	14	0,5

a: años; Bb: bilirrubina; C: crónica; d: días; l: inmunizado; m: meses; M: mujer; N: negativo; V: varón.

Tabla 2 Inmunoglobulinas anti-VHE detectadas en suero

	ELISA		INMUNOBLOT	
	IgG/IgM	IgM	IgG	IgM
1	No reactivo	Límite	Negativo	Negativo
2	Límite	No reactivo	Negativo	Negativo
3	Reactivo	No reactivo	Positivo	Negativo
4	Reactivo	Límite	Positivo	Negativo

- Debemos de tener presente la posibilidad de hepatitis por virus E en el diagnóstico diferencial de hepatitis agudas en pacientes que procedan de áreas endémicas.
- Aunque la hepatitis por virus E puede cursar asintomática o con escasa clínica, el hecho de que encontrásemos todas las IgM específicas negativas por Inmunoblot concuerda con que ninguno de nuestros pacientes presentaba clínica de hepatitis aguda o signos analíticos de citólisis hepática.
- El método de ELISA es una buena técnica en la aproximación diagnóstica en nuestra experiencia pero con frecuencia presenta falsos positivos; en 3 de nuestros 4 pacientes, encontramos algún resultado discordante entre las dos pruebas, siendo en todos el ELISA positivo y el Inmunoblot negativo, y en ningún caso al contrario. Por tanto creemos que los resultados positivos en el ELISA deberían ser confirmados por Inmunoblot.
- Como ya apuntan otros autores, los resultados confirmados con anticuerpos positivos por Inmunoblot presentan reactividades más altas por ELISA; en aquellos en los que los positivos por ELISA no se confirman por Inmunoblot, las reactividades por ELISA tienen previamente valores positivos límite.
- No podemos extraer conclusiones sobre el valor predictivo negativo de la técnica de ELISA ya que únicamente seleccionamos a pacientes con algún resultado positivo en esta técnica.
- Ninguno de los dos pacientes con infección pasada presentaba complicaciones relacionadas con el VHE; similar a lo descrito sobre la evolución favorable en la mayoría de los casos.
- No se realizó genotipado del virus en ningún caso, pero asumiendo que eran cepas importadas del país de origen y dado algunos de estos niños llevaban meses en España y continuaban presentando Ig G detectable en suero, podemos suponer que la duración de estos anticuerpos es prolongada, al menos de 13 años en uno de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bower WA, Mast EE. Hepatitis E virus and other newly identified viruses. En: Long S, Pickering LK, editores. Principles and practice of paediatric infectious diseases. Third edition Churchill Livingstone. Philadelphia: ChG Prober; 2008. p. 1167-9. Cap: 242.

2. Mayo MA, Ball LA. ICTV in San Francisco: a report from the Plenary Session. *Arch Virol*. 2006;151:413–22.
3. Worm HC, Van der Poel WH, Brandstatter G. Hepatitis E: an overview. *Microbes Infect*. 2002;4:657–66.
4. Schlauder G. Viral hepatitis: molecular biology, diagnosis, epidemiology and control. En: Mushahwar A, editor. *Perspective in medial virology*. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 199–222.
5. Meng XJ. Swine hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2003;278:185–216.
6. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85:240–4.
7. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*. 1995;345:1025–6.
8. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol*. 2003;13:145–54.
9. Jiménez de Oya N, Escribano-Romero E, Blázquez AB, Saiz JC. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:408–18.
10. Smith JL. A review of hepatitis E virus. *J Food Prot*. 2001;64:572–86.
11. Worm HC, Schlauder GG, Brandstatter G. Hepatitis E and its emergence in non-endemic areas. *Wien Klin Wochenschr*. 2002;114:663–70.
12. Mateos ML, Molina A, Hta T, Moreira V, Milicua JM, Bárcena R. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:397–400.
13. Krawczynski K, Kamili S, Aggarwal R. Global epidemiology and medical aspects of hepatitis E. *Forum (Genova)*. 2001;11:166–79.
14. Skidmore S. Overview of hepatitis E virus. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;4:118–23.
15. Khuroo MS, Kamili S. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat*. 2009;16:519–23.
16. Previsani N, Lavanchy D. Hepatitis E. Genève: World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response; 2001.
17. Clayson ET, Myint KS, Snitbhan R, Vaughn DW, Innis BL, Chan L, et al. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis*. 1995;172:927–33.
18. Pérez Gracia MT, Rodríguez Iglesias M. Aspectos actuales del virus de la hepatitis E. *MedClin (Barc)*. 2003;121:787–92.