

Presencia de anticuerpos anti virus hepatitis E en pacientes con infección aguda por virus hepatitis A

Presence of anti-hepatitis E virus antibodies in patients with acute hepatitis A infection

Natalia Covarrubias¹, Julio Miranda¹, Caterina Chesta¹, Mauricio Venegas¹ y Carmen Hurtado¹.

¹Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

No existen conflictos de interés.

Sin financiamiento externo.

Recibido: 11 de enero de 2024 / Aceptado: 25 de marzo de 2024

Resumen

Los agentes virales de transmisión entérica, como el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis E (VHE), constituyen causas frecuentes de hepatitis viral aguda en los países en desarrollo. Dada la similitud en las vías de transmisión, la coinfección podría ser común. Se analizaron 100 muestras con resultados positivos para IgM anti-VHA de la seroteca del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre el 2016 y el 2018, determinando la presencia de IgM e IgG anti-VHE por método automatizado ELFA, mini VIDAS® (BioMérieux SA). Se identificaron 7 muestras positivas (7%) para IgM anti-VHE, 6 fueron hombres, con una mediana de edad de 20 años. La IgG anti-VHE fue detectada en 11 pacientes (11%) y en solo 3 casos existió presencia concomitante de IgM e IgG anti-VHE. Se observó una disminución de la prevalencia de la coinfección de VHA y VHE con respecto a datos previos, sin embargo, aún está presente. Estos resultados son relevantes para la vigilancia epidemiológica, destacando la importancia de la búsqueda activa del VHE en los cuadros de hepatitis aguda.

Palabras clave: virus hepatitis A; virus hepatitis E; hepatitis viral aguda; coinfección.

Abstract

Enterically transmitted viral agents, such as Hepatitis A virus (HAV) and Hepatitis E virus (HEV), constitute common causes of acute viral hepatitis in developing countries. Given the similarity in transmission pathways, co-infection could be frequent. In the present study, 100 samples with positive results for anti-HAV IgM from the serum bank of the Clinical Hospital of the University of Chile between 2016 and 2018 were analyzed. The presence of anti-HEV IgM and IgG was determined using the automated ELFA method, mini VIDAS® (BioMérieux SA). Seven samples (7%) were positive for anti-HEV IgM, of which six were males, with a median age of 20 years. Anti-HEV IgG was detected in 11 patients (11%), and concomitant presence of anti-VHE IgM and IgG was observed in only three cases. A decrease in the prevalence of HAV and HEV co-infection was observed compared to previous data; however, it is still present. These results are relevant for epidemiological surveillance, highlighting the importance of active screening for HEV in cases of acute hepatitis.

Key words: hepatitis A virus; hepatitis E virus; acute viral hepatitis; co-infection.

Introducción

Los agentes virales de transmisión entérica como el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis E (VHE) son causas comunes de hepatitis viral aguda en países en desarrollo^{1,2}.

En Chile, la hepatitis A se presenta en forma de endemia intermedia,

con tasas de incidencia que han variado desde 70,9 hasta 3,2 por 100 mil habitantes, entre los años 2002 y 2010. A partir del 2005, 70% de los casos se han concentrado en sujetos mayores de 15 años. Los ciclos epidémicos ocurren cada tres a cinco años, siendo el último brote entre los años 2016 y 2017. Generalmente los niños bajo cinco años de edad son asintomáticos, mientras que en adultos, 70% de los

Correspondencia a:

Carmen Hurtado
churtado@hcuch.cl

casos presentan manifestaciones clínicas, mayores complicaciones y necesidad de hospitalización con respecto a la población pediátrica, siendo una de las causas más frecuentes de falla hepática fulminante y necesidad de trasplante hepático^{3,4}.

En relación al VHE, no se han descrito brotes en Chile, solo casos esporádicos. La primera seroprevalencia comunicada en donantes de sangre en Santiago el año 2000 fue de 4%⁵. En 2014, con nuevos reactivos de mayor sensibilidad, los estudios en donantes de sangre mostraron una prevalencia de IgG anti-VHE de 30,1%⁶.

El curso de la infección por VHE es generalmente benigno, aunque algunos genotipos se asocian con alto riesgo de desarrollar infección crónica en pacientes inmunocomprometidos, descompensación de daño hepático crónico y hepatitis fulminante en mujeres embarazadas⁷. El VHE comparte vías de transmisión con el VHA, especialmente el genotipo 1 y 2, mientras que el resto de los genotipos se describen en reservorios animales y potencial transmisión zoonótica. Debido a que las vías de transmisión son similares, la coinfección podría ser común^{1,2}.

Los pacientes con coinfección por VHA y VHE podrían desarrollar serias complicaciones, aumentando la mortalidad por falla hepática aguda, tanto en niños como en adultos^{2,8,9}. El diagnóstico clínico de la coinfección es difícil, ya que los síntomas son similares a los de la mono infección. Por lo tanto, es esencial realizar una búsqueda activa de ambos virus en el estudio de laboratorio⁸.

En países donde se ha evaluado coinfección, se ha pesquisado entre un 5,1 y 16,1%⁸⁻¹⁰. Un estudio previo realizado en nuestro centro que evaluó 25 muestras positivas para IgM anti-VHA entre 1998 y 2004, reportó la presencia de IgM anti-VHE en cinco casos, lo que representa una prevalencia de ambos virus de 20%¹¹. Existen escasos estudios en Latinoamérica que evalúan la coinfección. El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de anticuerpos IgM e IgG anti-VHE en pacientes con infección aguda por VHA.

Metodología

Se estudiaron en forma retrospectiva 100 muestras de pacientes positivas para IgM anti-VHA conservadas en seroteca a -20°C en el Laboratorio de Gastroenterología del Hospital Clínico Universidad de Chile, entre los años 2016 y 2018, solicitadas como parte del diagnóstico etiológico de casos de hepatitis aguda. Se analizaron IgM e IgG anti-VHE mediante el método automatizado ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) mini VIDAS® (BioMérieux SA, Francia). Para IgG anti-VHE se consideraron positivas las muestras con concentraciones $\geq 0,56$ U/ml, mientras que para IgM anti-VHE con índice ≥ 1 , según instrucciones del fabricante.

Los datos demográficos disponibles incluyeron edad y sexo. Se realizó estadística descriptiva utilizando frecuencia y porcentaje en las variables categóricas; y promedio y desviación estándar en las variables continuas. La asociación entre las variables de estudio y la positividad IgM anti-VHE se evaluó mediante test exacto de Fisher para la variable sexo y Mann-Whitney para edad, considerando un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local.

Resultados

Del total de muestras analizadas, 75 % correspondió a hombres, con una mediana de edad de 26 años (rango: 4-67 años). Los resultados por rango etario se muestran en la Tabla 1. Se encontraron siete muestras positivas (7%) para IgM anti-VHE, seis de ellas eran hombres. La mediana de edad de los pacientes con IgM anti-VHE positiva fue 20 años, con un rango entre 8 y 37 años, sin diferencia significativa con los pacientes que fueron negativos. La IgG anti-VHE fue positiva en 11 pacientes (11%) y en solo tres casos hubo presencia concomitante de IgM e IgG anti-VHE.

Discusión

Los virus de la hepatitis A y E son los principales patógenos de hepatitis viral aguda, y que siguen siendo un problema de salud mundial⁷.

En Chile, el VHA tiene una endemia intermedia³, caracterizada por brotes ocasionales, mientras que la epidemiología del VHE permanece desconocida. Además de los casos aislados documentados, deben considerarse los posibles casos de coinfección no detectados, lo que se dificulta sin una búsqueda activa al inicio de los cuadros de hepatitis aguda. En muchos casos, la detección de la infección por VHA pone fin a la búsqueda de otras etiologías.

Tabla 1. Resultados por rango etario de IgG e IgM anti-VHE

Rango etario (años)	n de pacientes	IgM VHE	IgG VHE
< 20	26	2 (7,7%)	2 (7,7%)
20-29	34	2 (5,9%)	1 (2,9%)
30-39	30	3 (10%)	7 (23,3%)
≥ 40	10	0 (0%)	1 (10%)
Total	100	7 (7%)	11 (11%)

Tabla 2. Comparación con otros estudios. Presencia de IgM anti-VHE en casos de infección aguda por VHA

Estudio	País	IgM anti-VHE en infección aguda por VHA % (n)
Agrawal et al. 2016 ⁸	India	35,7 (25/70)
Hurtado et al. 2005 ¹¹	Chile	20 (5/25)
Rodríguez Lay et al. 2008 ¹³	Cuba	25,4 (52/205)
Li et al. 2020 ²	China	18,5 (5/27)
Peláez et al. 2016 ¹⁰	Colombia	16,1 (86/533)
Kalita et al. 2020 ¹	India	35,2 (32/91)
Nuestro estudio	Chile	7 (7/100)

A pesar de que las guías recomiendan el estudio de VHE en todos los pacientes con hepatitis aguda, la disponibilidad de reactivos para el diagnóstico no es universal, posiblemente generando un subdiagnóstico^{7,12}. En nuestro estudio, encontramos siete pacientes con coinfección por VHE y VHA, lo que representa un descenso significativo de un 20 a 7%, con respecto al estudio realizado en 2005¹¹. A pesar de esta disminución, sigue siendo relevante la búsqueda etiológica completa.

Aunque existen numerosas publicaciones sobre la coinfección por VHA y VHE, pocos estudios se centran específicamente en buscar la presencia de IgM anti-VHE en pacientes con infección aguda por VHA. Para comparar nuestros resultados, realizamos un análisis de la literatura especializada considerando subpoblaciones similares al grupo de muestras del presente estudio (Tabla 2)¹³.

Según la OMS, la hepatitis por VHA se asocia con una mortalidad de 0,5%, mientras que el VHE sería responsable del 3,3% de las muertes secundarias a hepatitis viral. El impacto clínico de la coinfección VHA y VHE ha resultado ser controversial en diversos estudios¹⁴.

Durante mucho tiempo se consideró el reservorio de ambos virus exclusivamente humano; sin embargo, en los últimos años se ha identificado la presencia de los genotipos 3 y 4 del VHE en animales, principalmente cerdos y jabalíes, confiriéndole un mecanismo de transmisión adicional (zoonótico) y siendo responsables de infecciones en países desarrollados, generando casos aislados o esporádicos¹⁵. Al igual que el VHA, tanto el genotipo 1 como el 2 de VHE, se transmiten vía fecal oral, a través de agua contaminada o alimentos regados con ésta y serían los involucrados en grandes brotes³.

En nuestro país, se han implementado medidas de prevención contra la infección por VHA de forma progresiva, incluyendo políticas de tratamiento de aguas servidas, incorporación de vacunación en el programa nacional de inmunizaciones y campañas educativas para la población. Sin embargo, impresiona que estas medidas no son suficientes para la prevención de la infección por VHE, donde se requieren intervenciones adicionales para cubrir las nuevas vías de transmisión^{14,16}.

Por lo anterior, sería de importancia determinar el genotipo circulante de VHE en Chile, para identificar la vía de transmisión predominante. En Latinoamérica, existen publicaciones que describen la presencia de genotipo 3, el cual presumiblemente estaría presente en nuestro país, explicando la ausencia de grandes brotes¹⁷.

Los resultados obtenidos, muestran una mayor prevalencia de coinfección en hombres respecto a mujeres. Es relevante destacar que algunas de las muestras incluidas en este estudio provienen del brote de VHA que ocurrió entre 2016 y 2017, que afectó principalmente a hombres, describiéndose un riesgo casi siete veces mayor respecto al sexo femenino³. La transmisión de persona a persona a través de la exposición oro-anal puede propagar en gran medida la infección por VHA, demostrado con los brotes que afectan a hombres que tienen sexo con hombres (HSH)^{3,14}. Aunque la transmisión de VHE a través de esta vía no es común, hay estudios que sugieren la necesidad de investigar el VHE durante un brote de VHA en la población de HSH¹⁴.

La vía fecal-oral o por el agua es el método más común de coinfección por VHA y VHE. El contacto de persona a persona, especialmente a través de HSH y las transfusiones de sangre, son otras formas potenciales de transmisión de la coinfección por VHA y VHE, aunque

se necesitan más estudios al respecto¹⁴.

Con respecto a la edad, algunos estudios informan que la infección dual por VHA y VHE es predominante en niños^{8,9,14}, mientras que otros muestran que los adultos se ven más afectados¹⁴. En el presente estudio, se observó una mayor proporción de casos de coinfección en el grupo de 30-39 años (10%), seguido por el grupo <20 años (7,7%), lo cual podría reflejar distintas vías de transmisión.

Reconocemos una limitación en nuestro estudio, ya que al ser un análisis realizado con muestras de seroteca, se desconocen las características clínicas de los pacientes coinfectados, por lo que no tenemos información del curso clínico que presentaron con respecto a los infectados por un solo virus, en este ámbito se requieren más estudios para determinar si la coinfección cambia el curso de la enfermedad.

En conclusión, observamos una disminución en la prevalencia de la coinfección VHA y VHE con respecto a datos previos, aunque aún persiste. Estos datos pueden aportar información relevante en relación a vigilancia y prevención epidemiológica, además de recalcar la necesidad de realizar un estudio virológico completo en la búsqueda de la etiología de la hepatitis aguda.

Referencias bibliográficas

- 1.- Kalita D, Paul M, Deka S, Badoni G, Gupta P. Simultaneous infection of Hepatitis A and Hepatitis E viruses amongst acute viral hepatitis patients: A hospital-based study from Uttarakhand. *J Family Med Prim Care* 2020; 9: 6130-4. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1373_20.
- 2.- Li M, Zhang H, Wang L, Li Z, Wang J, Xu B, et al. The investigation of hepatitis A virus and hepatitis E virus co-infection in humans and animals in China. *Acta Virol* 2020; 64: 20-7. doi: 10.4149/av_2020_103.
- 3.- Villena R, Wilhelm J, Calvo X, Cerda J, Escobar C, Moreno G, et al. Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología en relación a los brotes de hepatitis A en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34: 371-3. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182017000400371>
- 4.- Díaz L A, Ayares G, Arnold J, Idalsoaga F, Corsi O, Arrese M, et al. Liver diseases in Latin America: Current status, unmet needs, and opportunities for improvement. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2022; 20: 261-78. doi:10.1007/s11938-022-00382-1
- 5.- Brahm J, Hurtado C, Moraga M, Gil L C, Velasco M, Alegría S, et al. Hepatitis E virus infection in Chile: preliminary report. *Rev Med Chile* 1996; 124: 947-9.
- 6.- Covarrubias N, Naveas P, Miranda J, Hurtado C, Vera D, Larrondo M, et al. Seroprevalencia de virus hepatitis E en donantes de sangre en un hospital universitario en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35: 455-7. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000400455>
- 7.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018; 68: 1256-71. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>
- 8.- Agrawal M, Ruchi K, Ashish B, Pallab S. A Study of seroprevalence and co-infection of hepatitis A and hepatitis E viruses in sporadic cases in an endemic area. *J Med Sci Health* 2016; 2: 1-5. <https://doi.org/10.46347/jmsh.2016.v02i03.001>.
- 9.- Arora N K, Nanda S K, Gulati S, Ansari I H, Chawla M K, Gupta S D, et al. Acute viral hepatitis types E, A, and B singly and in combination in acute liver failure in children in north India. *J Med Virol* 1996; 48: 215-21. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199603\)48:3<215::AID-JMVI>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199603)48:3<215::AID-JMVI>3.0.CO;2-B)
- 10.- Peláez D, Martínez-Vargas D, Escalante-Mora M, Palacios-Viveros M,

- Contreras-Gómez L. Infección simultánea por el virus de la hepatitis E y de otras hepatitis virales en Colombia y su caracterización genotípica. *Biomédica* 2016; 36: 69-78. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2957>
- 11.- Hurtado C, Muñoz G, Brahm J. Anti-VHE IgM en casos de infección por el virus hepatitis E. *Rev Med Chile* 2005; 133: 645-7. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000600004>
- 12.- Seth A, Sherman K E. Hepatitis E: What we think we know. *Clinical Liver Disease* 2020; 15: S37-S44. <https://doi.org/10.1002/cld.858>
- 13.- Rodríguez-Lay L de A, Quintana A, Montalvo-Villalba M C, Leimos G, Corredor M B, Moreno A G, et al. Dual infection with hepatitis A and E viruses in outbreaks and in sporadic clinical cases: Cuba 1998-2003. *J Med Virol* 2008; 80: 798-802. <https://doi.org/10.1002/jmv.21147>
- 14.- Sayed I M. Dual infection of hepatitis A virus and hepatitis E virus-What is known? *Virus* 2023; 15: 298. <https://doi.org/10.3390/v15020298>
- 15.- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7) [Erratum in: *Lancet* 2012; 380: 730].
- 16.- Kamani L, Padhani Z A, Das J K. Hepatitis E: Genotypes, strategies to prevent and manage, and the existing knowledge gaps. *JGH Open* 2021; 5: 1127-34. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12646>
- 17.- Echevarría J M, González J E, Lewis-Ximénez L L, Lopes Dos Santos D R, Munné M S, Pinto M A, et al. Hepatitis E virus infection in Latin America: A review. *J Med Virol* 2013; 85: 1037-45. <https://doi.org/10.1002/jmv.23526>.