

## Original breve

M<sup>a</sup> Fátima López-Fabal  
José Luis Gómez-Garcés

# Seroprevalencia del virus de la hepatitis E en pacientes con hepatitis C y/o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

## RESUMEN

**Introducción.** La hepatitis E (VHE) puede causar infección crónica y cirrosis. Los datos de seroprevalencia de IgG anti-VHE en los pacientes infectados con el VIH o con enfermedades hepáticas crónicas son escasos.

**Métodos.** Para documentar la seroprevalencia de infección por VHE en pacientes VIH o con enfermedad hepática crónica, se llevó a cabo un estudio retrospectivo en muestras de suero de 625 pacientes: 200 infectados por VIH, 200 infectados con VHC, 25 coinfectados por el VIH y el VHC y 200 controles sanos. Los anticuerpos anti-VHE IgG se determinaron en muestras de suero por un inmunoensayo comercial (EIA) y todas las muestras positivas se estudió la presencia de anticuerpos anti-VHE IgM (VHE IgM 3.0; DiaSorin, Turín, Italia). Las muestras con anticuerpos IgM VHE se examinaron para VHE ARN por reacción en cadena de la polimerasa.

**Resultados.** Los anticuerpos IgG anti-VHE fueron reactivos en 25 (12,5%) de los 200 pacientes infectados por el VIH, en 47 de los 200 pacientes infectados por el VHC (23,5%), 10 de los 25 del grupo de coinfectados VIH-VHC (40%) y 24 de los 200 controles sanos (12%). Según EIA anti-VHE IgM, 11 pacientes podrían ser considerados como casos de hepatitis E aguda pero la infección por VHE reciente fue confirmada por RT-PCR en sólo uno de ellos.

**Conclusiones.** La mayor seroprevalencia se ha encontrado en los pacientes coinfectados VIH-VHC. El único paciente con ARN positivo para VHE estaba coinfectado VIH-VHC.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis E; inmunodeprimidos; VIH

## Seroprevalence of hepatitis E virus in patients with hepatitis C and / or infected with HIV

### ABSTRACT

**Introduction.** Hepatitis E virus (HEV) can cause chronic infection and cirrhosis. The seroprevalence data of anti-HEV IgG in the patients infected with HIV or with chronic liver disease are scarce.

**Methods.** To document the seroprevalence of HEV infection in HIV patients or with chronic liver disease population, a retrospective study in serum samples from 625 patients was carried on: 200 HIV infected, 200 HCV infected, 25 coinfecting by HIV and HCV and 200 healthy controls.

Anti-HEV IgG antibodies were determined in serum samples by a commercial immunoassay (EIA) and all positive samples were studied further for the presence of anti-HEV IgM antibodies (HEV IgM 3.0; DiaSorin, Turin, Italy). Positive HEV IgM antibody specimens were examined for HEV RNA by polymerase chain reaction.

**Results.** Anti-HEV IgG were reactive in 25 (12.5%) of the 200 HIV-infected patients, in 47 out of 200 HCV infected patients (23.5%), 10 out of 25 coinfecting HIV-HCV group (40%) and 24 out of 200 healthy controls (12%). According to EIA anti-HEV IgM, 11 patients could be considered as acute hepatitis E cases but in only one of them was confirmed recent HEV infection by RT-PCR.

**Conclusions.** The higher seroprevalence was found in HIV-HCV co-infected patients. The only patient with HEV RNA was HIV-HCV coinfecting.

**KEYWORDS:** Hepatitis E; immunosuppressed; HIV

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis E es una infección vírica causada por un virus ARN desnudo responsable de la mayoría de casos de hepatitis agudas en áreas endémicas y de considerables casos esporádicos en otras zonas geográficas<sup>1</sup>.

Correspondencia:  
M<sup>a</sup> Fátima López-Fabal  
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Móstoles  
C/ Río Júcar s/n. 28935-Móstoles (Madrid)  
Tfno.: 916648600 (ext. 3521)  
E-mail: flopezf@salud.madrid.org

Desde un punto de vista epidemiológico se pueden distinguir dos grupos de cepas virales. Por un lado las transmitidas por vía fecal-oral, que comprenden los genotipos 1 y 2, responsables de epidemias y brotes en países tropicales y subtropicales por contaminación de aguas para el suministro alimentario y de casos importados desde estas zonas a Europa por viajeros internacionales. Y por otro, los genotipos 3 y 4 que son ubicuos e infectan a diferentes animales y al hombre, a través de contactos profesionales o mediante la ingestión de carne de estos animales<sup>2</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las correspondientes a una hepatitis aguda autolimitada, aunque se han descrito casos que relacionan la progresión a la cronicidad de la infección en transplantados de órganos sólidos y otros tipos de inmunosupresión<sup>3</sup>.

El diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis E (VHE) se basa en la determinación serológica de IgG e IgM anti-VHE y la detección de ácidos nucleicos del virus<sup>4</sup>. Sin embargo, este diagnóstico serológico no está estandarizado y los resultados difieren significativamente de unas series a otras, dependiendo de las técnicas empleadas, la edad de los pacientes y, posiblemente, el estado inmunológico de los mismos<sup>5</sup>.

En España son escasos los estudios de seroprevalencia de VHE en grupos de riesgo homogéneos, entre ellos los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>6</sup>.

El objetivo de este estudio fue valorar la prevalencia de IgG e IgM anti-VHE en pacientes infectados por VIH y/o VHC, comparándola con una población control sana y confirmar los resultados serológicos positivos mediante amplificación genómica para obtener un diagnóstico clínico válido.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en muestras de suero de 625 pacientes que acudieron a este hospital durante el año 2014: 200 infectados por VIH en diferentes estadios de evolución y exentos de coinfección con otros virus hepatotropos, 200 infectados por VHC, 25 coinfectados por VIH y VHC y 200 controles sanos.

Se determinó la presencia de anticuerpos IgG anti-VHE en dichas muestras de suero mediante un inmunoensayo comercial (EIA) (MP Diagnóstico IgG HEV; DiaSorin, Turín, Italia),

de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En todas las muestras positivas se estudió la presencia de anticuerpos IgM anti-VHE (VHE IgM 3.0; DiaSorin, Turín, Italia).

Las muestras en las que se detectaron anticuerpos IgM VHE se examinaron para VHE-ARN mediante reacción en cadena de la polimerasa.

## RESULTADOS

Se encontraron anticuerpos anti-VHE IgG en 25 (12,5%) de los 200 pacientes VIH, en 47 de los 200 infectados por VHC (23,5%), en 10 de los 25 coinfectados VIH-VHC (40%) y en 24 de los 200 controles sanos (12%). Se detectaron anticuerpos IgM anti-VHE en 1 de los 25 pacientes VIH en los que se habían encontrado IgG anti-VHE. De igual forma, 4 de los 47 VHC con IgG anti-VHE, 2 de los 10 coinfectados con VIH y VHC y 4 de los 24 controles sanos con IgG anti-VHE positiva, presentaron también anticuerpos IgM anti-VHE. Solamente en un paciente coinfectado con VIH y VHC se pudo detectar la presencia de VHE circulante mediante amplificación del ARN. Estos resultados se exponen en la tabla 1.

## DISCUSIÓN

En el transcurso de la infección por VHE, la presencia de IgG e IgM anti-VHE son habitualmente detectables al comienzo de la enfermedad, pero aunque los primeros se mantienen, los IgM anti-VHE declinan con rapidez, desapareciendo a los pocos meses del comienzo de la sintomatología. La detección de la viremia también se limita a los primeros estadios de la enfermedad. Si a todo lo anterior le sumamos las variaciones que pueden encontrarse dependiendo de la técnica utilizada y/o el grupo de población estudiado, el reconocimiento de la situación epidemiológica actual de la enfermedad es controvertido.

Un grupo de especial importancia, dada la tendencia observada a la cronicidad de la infección, son los sujetos con patologías previas debidas a virus hepatotropos, como ocurre con las hepatitis causadas por VHC o por VIH.

La seroprevalencia observada en poblaciones VIH es escasa y confusa, incluso en áreas geográficas próximas, oscilando entre el 1,5% en series publicadas en Francia<sup>7</sup> y cerca del 10% en el Reino Unido y España<sup>8-10</sup>. Aún más, en otras series la prevalencia observada entre la población VIH positiva es más baja

	IgG anti-VHE positiva	IgM+IgG anti-VHE positiva	ARN-VHE positiva
Pacientes infectados por VIH (N= 200)	25 (12,5%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Pacientes infectados por VHC (N=200)	47 (23,5%)	4 (2,0%)	0 (0,0%)
Pacientes coinfectados VIH-VHC (N=25)	10 (40,0%)	2 (8,0%)	1 (50,0%)
Población sana (N=200)	24 (12,0%)	4 (2,0%)	0 (0,0%)

que la obtenida entre la población general<sup>8</sup>. En nuestra serie el número de pacientes VIH con IgG o IgM anti-VHE positivos es bajo y además es superponible al encontrado en el grupo control (12,5% vs. 12% y 0,5% vs. 2%), por lo que no parece que la infección por VIH deba considerarse un factor de riesgo para la adquisición de VHE, teniendo en cuenta además, que en ninguno de los pacientes serológicamente positivos para VHE se pudo objetivar la presencia de ARN viral circulante.

Por el contrario, en aquellos pacientes infectados por VHC los porcentajes de IgG anti-VHE sí estuvieron claramente más elevados que los de la población general, incluyendo los del grupo de coinfectados por VIH y VHC, entre los se pudo objetivar la presencia de ARN-VHC en uno de ellos. En este grupo la franja de edad está entre los 47 y los 54 años mientras que en los mono infectados se sitúa entre los 22 y los 79 años. No se observaron diferencias de seroprevalencia en cuanto al sexo.

Las conclusiones del estudio indican, por tanto, que la infección por VIH no se corresponde con una mayor posibilidad de coinfectarse con VHE, mientras que resulta llamativa la alta seroprevalencia encontrada en pacientes coinfectados VIH-VHC. Además, el único paciente con ARN positivo para VHE y estaba coinfectado VIH-VHC. Estas conclusiones necesitan matizaciones por el bajo número de resultados positivos y, además por las limitaciones inherentes a las desviaciones técnicas que en la actualidad condicionan el diagnóstico clínico y epidemiológico de esta infección.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jardi R, Crespo M, Homs M, van den Eynde E, Girones R, Rodríguez-Manzano J, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Medicine* 2012; 13, 379-383.
- Daković O, Jemeršić L, Brnić D, Pandak N, Mikulić R, Begovac J, et al. Hepatitis E in patients with hepatic disorders and HIV-infected patients in Croatia: is one diagnostic method enough for hepatitis E diagnosis?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33:2231-6.
- Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterol* 2011; 140:1481-1489.
- Dalton HR, Pas SD, Madden RG, van der Eijk AA. Hepatitis e virus: current concepts and future perspectives. *Curr Infect Dis Rep* 2014;16:399.
- Mateos-Lindemann ML, Diez-Aguilar M, González AL, Galán JC, Moreno A and Pérez-Gracia MT. Patients Infected With HIV Are At High-Risk for Hepatitis E Virus Infection in Spain. *J Med Virol* 2014; 86:71-74.
- Echevarría M, Fogeda M and Avellón A. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis E en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 281-286.
- Maylin S, Stephan R, Molina JM, Peraldi MN, Scieux C, Nicand E, et al. Prevalence of antibodies and RNA genome of hepatitis E virus in a cohort of French immunocompromised. *J Clin Virol* 2012; 53:346-9.
- Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2012; 13:83-8.
- Riveiro-Barciela M, Buti M, Homs M, Campos-Varela I, Cantarell C, Cespo M, et al. Cirrhosis, liver transplantation and HIV infection are risk factors associated with hepatitis E virus infection. *PLoS One* 2014; 9:e103028.
- Rivero-Juarez A, Martinez-Dueñas L, Martinez-Peinado A, Camacho A, Cifuentes C, Grdon A, et al. Absence of occult Hepatitis E virus infection among HIV immunosuppressed patients. *J Infect* 2015; 70:680-3.