

PRIMEROS CASOS AUTÓCTONOS DE HEPATITIS E EN URUGUAY

First autochthonous Hepatitis E cases in Uruguay

Russi JC¹, Vacarezza M²,
Vignolo JC³, Mirazo S⁴,
Kleist P⁵, Lissmann S⁶,
Parrillo S⁷, Silvariño R⁸,
Stanham J⁹, Cohen H¹⁰

1. Médico Virólogo, Hospital Británico, Ex Prof. Agregado de Microbiología. 2. Méd. Infectóloga, Prof. Adjunta de Med. Interna (FM-UdelaR). 3. Méd. Epidemiólogo, Prof. Tit. del Depto. de Med. Fam. y Comunitaria (F.Medicina-UdelaR). 4. Mter. en C. Biológicas, docente de Virología (F.Ciencias-UdelaR). 5. Méd. Internista, Hosp. Británico. 6. Méd. Internista, Gastroenteróloga, Prof. Adjunta (Escuela de Nutrición - UdelaR). 7. Doc. de la Maestría de Farmacología Clínica. Centro de C. Biomédicas (Univ. Montevideo). 8. Méd. Internista. Depto. de Medicina. Sanatorio Americano. 9. Méd. Internista. Hosp. Británico. Esp. en Salud Pública. Ex Prof. Adj. de Clínica Médica (F.Medicina-UdelaR). 10. Prof. Titular de la Clínica de Gastroenterología (F.Medicina - UdelaR)

Resumen

Con el objetivo de describir los primeros casos autóctonos de Hepatitis E se realizó un estudio descriptivo. La población, 9 enfermos, se identificó en el periodo noviembre 2009 a julio 2010. Se seleccionaron por IgG e IgM específicas para VHE y se realizó búsqueda de ARN viral en suero por RT-PCR. Presentaron una media de 51 años, 8 del sexo masculino, educación terciaria, nivel socioeconómico medio alto, atención en el sector privado y residencia urbana. La clínica fue similar a Hepatitis A, con transaminasas elevadas por encima de 1500 (mU/ml), la glutamicopiruvica con valores máximos de 5270 (mU/ml). Todos presentaron hiperbilirrubinemia a predominio directa, aumento de la gamaglutamil transferasa y de Fosfatasa Alcalina. Se demostró circulación en Uruguay del VHE con manifestaciones clínicas, lo que traduce la presencia de una enfermedad emergente.

Se plantea introducir el diagnostico del VHE en forma protocolizada en pacientes sin diagnostico etiológico de hepatitis.

Palabras claves: Hepatitis E, Enfermedad Emergente, Casos Autóctonos

Abstract

In order to describe the first autochthonous Hepatitis E cases, we carried out a descriptive study. The population, 9

Trabajo recibido: 12 dic
2010. Aprobado:
21 mar 2011

patients, was identified from November 2009 to July 2010. They were selected by specific IgG and IgM for HEV and we made viral RNA search in serum by RT-PCR. Patients average age was 51 years old, 8 male, tertiary education, upper middle socioeconomic level, health attention in private sector and urban residence. Clinic results similar to hepatitis A, with elevated transaminases over 1500 (mU/ml) and glutamic pyruvic with maximum values of 5270 (mU/ml). All patients presented hyperbilirubinemia (direct predominance) and increased gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase.

Circulation of HEV with clinical manifestations was demonstrated in Uruguay, this shows the presence of an emergent disease. We suggest introducing a formalized HEV diagnosis in patients without etiologic diagnosis of hepatitis.

Keywords: Hepatitis E, Emerging Disease, Autochthonous Cases.

Introducción

En 1955-56 una gran epidemia de hepatitis aguda afectó a Nueva Delhi, India, como consecuencia de la contaminación del agua potable con aguas residuales. En ese momento se asumió que se trataba de un brote de hepatitis A. En la década del 80 se analizaron muestras de sangre de paciente afectados por aquella epidemia y en ninguna de ellas se identificaron los agentes virales clásicos, encontrándose un nuevo agente viral infeccioso que fue llamado virus de la hepatitis entérica no A no B. Posteriormente se pudo clonar y secuenciar el material genético de este agente viral que se conoce actualmente como virus de la hepatitis E (VHE)¹. El VHE es un virus de cadena simple de ARN de polaridad positiva que ha sido incluido en la familia Hepeviridae, género HEPEVIRUS². Cuatro genotipos de HEV han sido descritos; el genotipo 1, de circulación predominante en Asia y África, el genotipo 2, identificado en Méjico y África, el genotipo 3, asociado a casos autóctonos en los países industrializados y el genotipo 4, identificado en China, Taiwán y Japón^{3,4}.

La hepatitis E es usualmente una enfermedad autolimitada, con características clínicas similares a la hepatitis A. En el mundo, la infección por el VHE es mas frecuente que la infección por el virus de la hepatitis A, constituyendo la hepatitis E un gran problema sanitario en los países donde la enfermedad es endémica (India, África, Sudeste asiático) asociándose a más del 50% de los casos de hepatitis, habiéndose descrito también brotes en Méjico, China y Asia Central⁵. El virus se transmite en estos países a través de la vía oral-fecal por la ingestión de alimentos o de agua contaminada, el pronóstico en general es bueno, con letalidad entre 0.2 y 4%, con excepción en mujeres embarazadas e individuos con enfermedad hepática crónica, en quienes la letalidad oscila entre 20% y 75% respectivamente^{6,7,8,9}. La incidencia de transmisión de persona a persona es baja: los casos documentados de contagio entre pacientes con hepatitis E miembros de una misma familia suponen tan sólo entre el 1-2% del total de casos comunicados¹⁰.

1 Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21:539-543.

2 Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, Meng XJ, Purdy M, Schlauder GG, Tsarev SA. Hepevirus in: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Bal LA (Eds.) *Virus Taxonomy: VII th Report of the ICTV*. 2004. Elsevier/ Academic Press. London pp. 851-55.

3 Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol* 2001; 65: 282-92.

4 Lu L, Li TC, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2006; 16:5-36.

5 Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. www.theLancet.com/infection. 2008; 8: 498-709.

6 Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003; 13:45-54.

7 Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2002; 36:474-478.

8 Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med*. 1981; 70: 252-255.

9 Khuroo MS, Kamili S. A etiology clinical course and outcome of sporadic viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003; 10: 61-69.

10 Teshale E, Grytdal S, Howard C, et al. Evidence of person to person transmission of Hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1006-1010.

- 11 Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007; 369:1259.
- 12 Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371-73.
- 13 Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. Complete or near complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology* 2004; 330: 501-05.
- 14 Teshale E, Hu D, Holmberg S. The two faces of Hepatitis E virus. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):328-334.
- 15 Konomi N, Miyoshi C, Fuente Zerain C, et al. Epidemiology of Hepatitis B,C,E and G virus infections and molecular analysis of hepatitis G virus isolates in Bolivia. *J Clin Microbiol*. 1999; 37:3291-95.
- 16 Trinta KS, Liberto MIM, De Paula VS, et al. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96:25-29.
- 17 Bortoliero AL, Botametti AM, Moromoto HK, et al. Seroprevalence for hepatitis E virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the regional blood bank of Londrina, State of Parana, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2006; 48:87-92.
- 18 Rey JA, Findor JA, Daruich JR, et al. Prevalence of IgG anti-HEV in Buenos Aires, a non endemic area for hepatitis E. *J Travel Med* 1997; 4:100-01.
- 19 Cruells MR, Mescia G, Gaibisso R, Ramírez M, Gutiérrez M, Cohen H S, González M, Russi J, Chiparelli H, Ucar L, Perez MT. Estudio epidemiológico de los virus de las hepatitis A y E en diferentes poblaciones del Uruguay. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20:295-98.

En Europa, América del Norte y Japón la enfermedad es esporádica y los casos se asocian con viajeros provenientes de zonas endémicas, aunque los casos de infecciones autóctonas en países industrializados parecen estar aumentando¹¹. La existencia de hospederos no humanos para virus de la hepatitis E ha sido demostrada en estudios serológicos y virológicos en varias especies animales¹². Los cerdos, jabalíes y ciervos aparecen entre los posibles hospederos y se han reportado casos de transmisión al hombre en Japón por ingestión de carne o hígado de estos animales¹³.

La infección por VHE tiene un comportamiento diferente en los países desarrollados y en vías de desarrollo, los diferentes genotipos parecen estar relacionados con el mecanismo de transmisión¹⁴.

Los datos sobre la epidemiología de la hepatitis E en Sudamérica son escasos. Relevamientos serológicos evidenciaron una prevalencia de anticuerpos para VHE en donantes de sangre entre 16 y 1.8%^{15, 16, 17, 18}. En Uruguay se reportó una prevalencia de 1.9% en donantes de sangre y de 2.8% de una población de pacientes que consultaba, sin manifestaciones de hepatitis aguda, en un servicio de gastroenterología¹⁹, cifra similar a los hallazgos en países donde la HE no es endémica. Un número muy pequeño de casos clínicos asociados a VHE también han sido reportados en Sudamérica^{20, 21}. No existen registros de casos clínicos a nivel nacional.

La reciente incorporación de procedimientos para el diagnóstico de la infección por HEV permitió el reconocimiento de casos clínicos en pacientes con hepatitis aguda en Uruguay. Ante la presencia de una posible enfermedad emergente, se plantea como objetivo describir los primeros casos autóctonos de Hepatitis E en Uruguay, según principales variables demográficas, clínicas, epidemiológicas y virológicas.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo tipo reporte de casos. La población de estudio estuvo constituida por 9 casos de enfermos en los que se realizó diagnóstico de Hepatitis E aguda, los cuales han sido, hasta el momento, los primeros casos de Hepatitis E identificados en el Uruguay. Se solicitó consentimiento oral a los pacientes para incluirlos en el trabajo.

- 20 Munné MS, Vladimirov S, Otegui L, Brajterman RC, Soto S, Moreiro R, Ciocca M, Cuarterolo M, Buamscha D, Giannivelli S, Sabón J, Schlauder G, Gonzalez JE. Caracterización molecular del virus de hepatitis E en tres casos de falla hepática fulminante en niños de Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006; 36:125-30.
- 21 Lopes dos Santos DR, Lewis-Ximenez LL, Marques da Silva MF, Fonseca de Souza PS, Gaspar AM, Alves Pintos M. First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. *J Clin Virol* 2010; 47:276-79.

Se remitió cuestionario auto administrado a los médicos tratantes en base Excel. El instrumento utilizado fue un formulario cerrado donde se analizaron las variables que se presentan en resultados. Los casos ocurrieron entre noviembre de 2009 y julio de 2010, no existiendo entre ellos ningún nexo.

Diagnóstico serológico.

Se estudió la presencia de anticuerpos para el HEV en sueros recogidos en la etapa aguda de la enfermedad. Se empleó un inmunoensayo en línea para la determinación de IgG e IgM específica para diferentes antígenos recombinantes virales que reconoce los principales genotipos virales (recomLine HEV igG/IgM, Microgen Diagnostics GMBH Germany). El procedimiento y la lectura de los resultados se realizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para el diagnóstico positivo se consideró la presencia simultánea de IgG e IgM anti- HEV en las muestras de suero del paciente.

Se investigó la presencia de otros agentes de hepatitis infecciosa (HAV, HBV, HCV, Epstein Barr virus, citomegalovirus y toxoplasmosis por técnicas inmunoenzimáticas).

Diagnóstico virológico.

ARN viral de la región solapada ORF 2-3 fue amplificado a partir de muestras de suero por RT-PCR de acuerdo al protocolo previamente descrito²².

Los productos de la amplificación de 137 pb fueron purificados y secuenciados por Macrogen Sequencing Service (Korea). El análisis genético de las secuencias se realizó usando el programa W. Los árboles filogenéticos fueron construidos por el método de neighbor-joining con el modelo de sustitución de nucleótidos de 2 parámetros de Kimura, empleando el programa MEGA v4.0. Los valores de bootstrap fueron establecidos con muestreos de 1000 sets de datos.

Resultados

Los casos fueron esporádicos y no se estableció ningún nexo epidemiológico entre ellos. Todos presentaron serología negativa para virus de la hepatitis A, B y C. En 6 de los 9 casos se le repitió a la semana la serología para virus de la hepatitis A, volviendo a ser negativa.

La Ig M para citomegalovirus, Epstein Barr y toxoplasmosis fue negativa en todos los pacientes.

Se destaca que ninguno de los enfermos viajó a zonas endémicas en los 3 meses previos a la enfermedad ni tuvo contacto con pacientes con HE. La media de edad fue de 51 años (rango 23-66), 8 casos del sexo masculino, todos con educación terciaria, nivel socioeconómico medio alto, con atención en el subsector privado y residentes en el medio urbano, sin antecedentes de enfermedad hepática previa. Entre los antecedentes epidemiológicos encontrados se destacan: en tres casos consumo de mariscos, en dos casos de carne poco cocida, y también en dos de agua no potable. Otros dos tuvieron contactos con aguas residuales. Ninguno tuvo contacto con cerdos o sus productos crudos (tabla 1). Los síntomas y signos clínicos más frecuentes son los mismos que los encontrados habitualmente en las hepatitis A (tabla 2).

22 Inoue J, Takahashi M, Yasaki Y, Tsuda F, Okamoto H. Development and validation of an improved RT-PCR assay with nested universal primers for detection of hepatitis E virus strains with significant sequence divergence. J Virol Methods. 2006; 137: 325-33.

Las transaminasas (AST/ALT) se presentaron elevadas por encima de 1500 mU/ml, estando francamente más elevada la ALT con valores máximos de 5270. Todos los casos presentaron hiperbilirrubinemia a predominio de la bilirrubina directa, con un patrón colestásico con aumento de GGT y de Fosfatasa Alcalina. La media de normalización de las transaminasas fue de 35 días (rango 19 – 60 días) (tabla 3).

Datos Epidemiológicos	Frecuencia Absoluta
Consumo de mariscos	3
Consumo de agua no potable	2
Consumo de carne poco cocida	2
Contacto con aguas residuales	2
Viajó a zona endémica de hepatitis E.	0
Contacto con persona enferma de hepatitis E	0
Contacto con cerdos	0
Vive o estuvo en zonas con inundaciones	0

Tabla 1. Distribución de riesgo epidemiológico para Hepatitis en los 9 casos estudiados. Uruguay. 2009-2010

Síntomas y/o signos más frecuentes	Frecuencia Absoluta
Ictericia/coluria	9
Malestar general	7
Mialgias	7
Fiebre	4
Dolor Abdominal/hepatalgia	3
Vomitos/nauseas	3
Prurito	2
Anorexia	2

Tabla 2. Distribución de síntomas y signos mas frecuentes de Hepatitis E en los 9 casos estudiados. Uruguay. 2009-2010

Examen Paraclínico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Bilirrubina total (mg/dl)	7,14	6,19	5,52	3,67	19,97	3,30	2,25	6,43
Bilirrubina directa (mg/dl)	5,85	6,12	2,82	3,19	16,62	2,27	1,57	N/D	4,87
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	N/D	0,07	2,7	0,48	3,35	1,03	0,62	N/D	1,73
TGO mUi/ml	865	2599	1590	2186	2910	1765	3887	249	756
TGP mUi/ml	1630	4420	2115	3932	2717	2446	5270	3066	1968
Gama GT mUi/ml	508	645	142	296	675	160	579	841	274

F Alcalina mUi/ml	468	845	312	240	593	776	1193	883	N/D
Tasa de protombina	83	56	85	N/D	82	84	65	ND	ND
Tiempo de normalización de transaminasas (días)	35	30	19	23	35	35	50	30	60

ND No Identificado

Tabla 3. Distribución de casos de Hepatitis E según hallazgos paraclínicos. Uruguay. 2009-2010.

La investigación de ARN viral se realizó en 7 pacientes. Las muestras se obtuvieron entre 7 y 11 días del inicio de la enfermedad (media 9 días), detectándose ARN viral en 6 pacientes.

El análisis filogenético de las secuencias obtenidas se presenta en la (figura 1). Todas las muestras fueron identificadas como pertenecientes al genotipo 3.

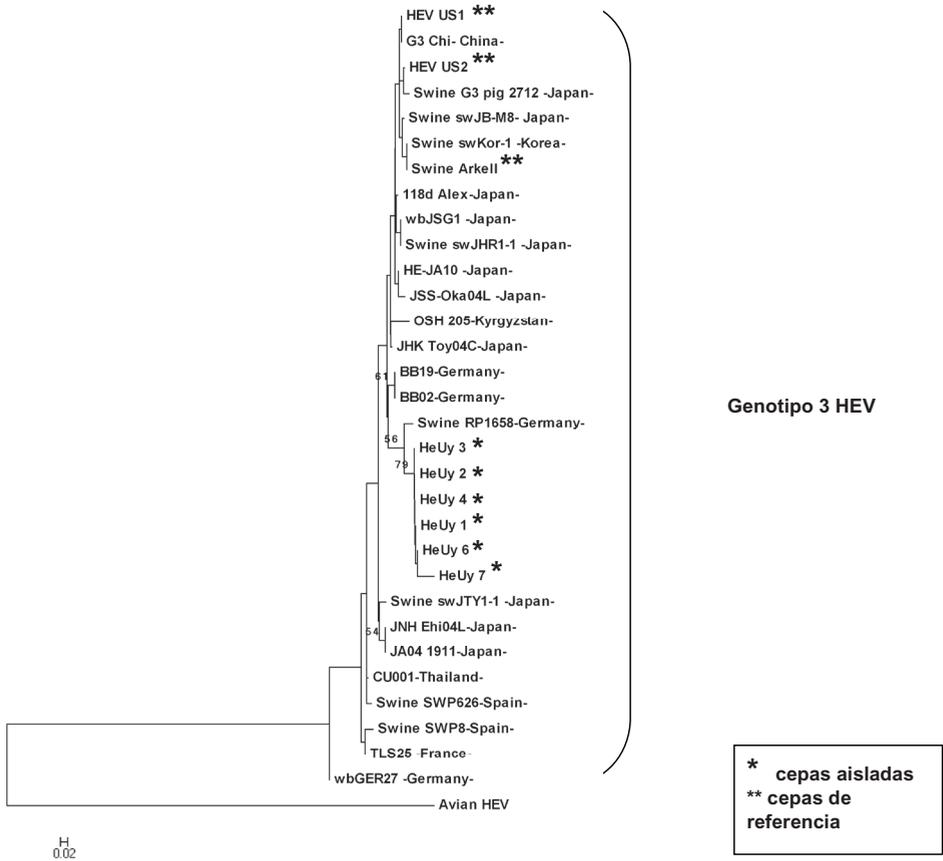


Figura 1: Árbol filogenético de las secuencias virales aisladas de los casos clínicos

Discusión

La implementación a nivel asistencial de técnicas para el diagnóstico del VHE permitió la identificación de los primeros casos de HE en Uruguay. Su carácter autóctono fue establecido por la ausencia de viajes a zonas endémicas en los 3 meses previos al inicio

de la enfermedad. Si bien el período de incubación de la HE ha sido estimado entre 2 y 9 semanas, se estableció un plazo de 90 días a los efectos de tener una mayor seguridad en la catalogación de los casos.

Todos los casos provenían de Montevideo. Los casos analizados en este trabajo presentaron características similares a los reportados en países no endémicos para VHE, con predominio, de pacientes del sexo masculino, de edad media, que cursaron una enfermedad limitada con recuperación de la función hepatocítica dentro de los 60 días. La edad media de los casos fue de 51 años, lo que contrasta con las medias de edades de los casos de hepatitis A y B ocurridos en Montevideo en el mismo periodo (27 y 39 años respectivamente, (Russi JC comunicación personal, datos CASMU IAMPP). Todos los pacientes tuvieron recuperación total, no observándose complicaciones hepáticas o extrahepáticas. Si bien se ha reportado que la letalidad de los casos autóctonos es superior a los reportados en países con infección endémica y que varía entre 8 y 11%^{23, 24, 25} el tamaño de la muestra de casos analizada no permite sacar conclusiones sobre aquel tipo de evolución.

Recientemente se han publicado observaciones sobre la existencia de infecciones crónicas por el VHE en pacientes con trasplantes de órganos sólidos^{26, 27} la mayoría receptores de riñón. Estas observaciones plantean la necesidad de investigar sistemáticamente a estos pacientes.

El diagnóstico de la infección por HEV se basa en el hallazgo de anticuerpos específicos para el virus en suero o en la evidencia de ARN viral en plasma o heces. El cultivo del virus presenta grandes dificultades técnicas por lo que habitualmente no se utiliza en la práctica médica. Para la búsqueda de anticuerpos habitualmente se utilizan procedimientos inmunoenzimáticos (EIA) empleando antígenos producidos por técnicas de recombinación genética y se investiga la presencia de IgG e IgM específica. Los inmunoensayos en línea utilizando antígenos purificados de diferentes genotipos permiten una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infecciones en regiones no endémicas. La respuesta a IgM aparece en el período agudo de la enfermedad y dura por aproximadamente 90 días, mientras que la respuesta a IgG aparece simultáneamente pero persiste por años.

Si bien para el diagnóstico de los casos de hepatitis alcanza con los marcadores serológicos la investigación de la presencia de virus en plasma o heces tiene importancia ya que confirma definitivamente el diagnóstico, y permite analizar las características genéticas del virus posibilitando la profundización en el análisis epidemiológico de los casos. Esto es de primordial importancia en aquellas regiones donde la enfermedad no es endémica, en las que se impone el estudio de la epidemiología de la enfermedad. En la presente casuística se detectó la presencia de genoma viral en 6 de los 7 casos estudiados lo que evidencia la importancia de la viremia en esta enfermedad en las 2 primeras semanas de la enfermedad.

También se han reportado, en muestras obtenidas precozmente, la existencia de virus circulante sin presencia de anticuerpos detectables. La investigación de ARN viral aumenta el número de diagnósticos positivos. La viremia dura entre 17 y 48 días luego del inicio de la enfermedad

23 Dalton HR, Stableforth W, Thuraijah P, et al. Autochthonous hepatitis E in southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:784-90.

24 Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med* 2003; 42:1065-71.

25 Peron JM, Mansuy JM, Poirson H, et al. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries. Analysis of 23 patients in south-west France over a 13-month period and comparison with hepatitis A. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:757-62.

26 Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Quezzani L, Peron JM, Guitard J, Cointolt O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358:811-17.

27 Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008; 358:859-60.

- 28 Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, Kusano E, Aikawa T, Shibayama T, Yazaki Y, Mizuo H, Inoue J, Okamoto H. Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus (HEV) during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3671-3679.
- 29 Kumar A, Beniwal B, Kar P, et al. Hepatitis E en pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:240-4.
- 30 Beniwal M, Kumar A, Kar P, et al. Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy: a prospective study from North India. *Indian J Med Microbiol* 2003; 21:184-5.
- 31 Nakamura M, Takahashi K, Taira K et al. hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa Japan: demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepatol Res* 2006;34:137-40.
- 32 Li TC, Miyamura T, Takeda N. Detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve Yamato-Shijimi (*Corbicula japonica*) in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:170-72.
- 33 Song YJ, Jeong HJ, Kim YJ, Lee SW, Lee JB, Park SY, Song CS, Park HM, Choi IS. Analysis of complete genome sequences of swine hepatitis E virus and possible risk factors for transmission of HEV to human in Korea. *J Med Virol* 2010; 82:583-591.
- 34 Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 2003; 188:944.
- 35 Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362:371-73.
- 36 Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, Jardi R, Martin M, Bofill-Mas S, Girones R. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:448-453.

y el ARN viral se halla presente en materias fecales de 14 a 33 días, aunque se ha reportado persistencia de excreción de hasta 121 días²⁸.

El estudio genético del virus evidenció en todos los casos la presencia del genotipo 3, lo que coincide con los reportes realizados sobre casos autóctonos en Brasil y Argentina. El pequeño segmento genómico analizado en este trabajo sólo permite asignar al virus dentro del genotipo 3, requiriéndose nuevos estudios con mayores zonas del genoma viral o mediante análisis del genoma total del virus para poder comparar con mayor exactitud las relaciones filogenéticas con otros virus del mismo genotipo.

Así como ha sucedido en los países desarrollados, la constatación de la circulación del VHE en un país no endémico genera la necesidad de identificar las vías de transmisión y contagio de aquel virus a los efectos de controlar la transmisión de la enfermedad.

Todos los enfermos identificados pertenecían a estratos socioeconómicos medio-altos habitantes del medio urbano y en ningún caso se pudo establecer la existencia de contacto con otros enfermos de HE. La extracción social de los pacientes probablemente esté condicionada por las posibilidades de acceso a los recursos diagnósticos y no necesariamente traduzca un riesgo de infección.

Son necesarios nuevos estudios que permitan valorar la circulación del VHE en diferentes niveles poblacionales, incluyendo también individuos provenientes de otras zonas del país.

Las mujeres embarazadas son un grupo de riesgo para esta infección por la elevada mortalidad y complicaciones que presentan²⁹. En las zonas donde la HE es endémica el VHE es la etiología más frecuente de hepatitis en embarazadas, 37% de los casos de las hepatitis virales y 87% de las hepatitis fulminante, un cuarto de las gestantes presentaron complicaciones del embarazo con retardo del crecimiento intrauterino y rotura prematura de membranas³⁰.

Entre los antecedentes epidemiológicos encontrados se destacan: consumo de marisco, carne poco cocida y agua no potable así como contacto con aguas residuales. No se detectó contacto directo con cerdos o sus productos crudos. Las fuentes y rutas de infección de HE en los países no endémicos no son claras. Además de los casos humanos se han hallado evidencias virológicas de infección en cerdos domésticos, cerdos salvajes, ciervos, mangosta y bivalvos^{31, 32, 33} y en casi todos los casos el genotipo hallado ha sido el 3. Se han reportado también casos de transmisión al hombre por consumo de alimentos crudos o poco cocidos provenientes de cerdos salvajes y ciervos en Japón^{34, 35}. Asimismo se ha comunicado la presencia del virus en aguas de drenaje en varios países³⁶ y cabe la posibilidad de contaminación del agua potable y alimentos a partir de aquellas.

Estudios virológicos en animales así como la búsqueda del

virus en aguas servidas serán de gran importancia para dilucidar las vías de transmisión del VHE en Uruguay.

De acuerdo a las evidencias presentadas en este trabajo, Uruguay se encuentra ante la existencia de una enfermedad emergente, en donde se hace necesario, además de realizar estudios epidemiológicos, capacitar al cuerpo médico acerca de las características de esta enfermedad y las complicaciones que puede presentar especialmente en embarazadas y pacientes inmunodeprimidos.

Conclusiones

Los datos presentados demuestran la circulación del Virus de la Hepatitis E en Uruguay, produciendo manifestaciones clínicas, lo que traduce la existencia de una enfermedad EMERGENTE.

Se concluye la necesidad de introducir el diagnóstico del Virus de la Hepatitis E en forma sistemática y protocolizada en pacientes sin diagnóstico etiológico de su hepatitis.

Se plantea la necesidad de implementar estudios nacionales y regionales para evaluar la circulación del virus en grupos poblacionales específicos tales como transplantados, poli-transfundidos, infectados por VIH así como realizar relevamiento en animales.

Bibliografía

1. Beniwal M, Kumar A, Kar P, et al. Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy: a prospective study from North India. *Indian J Med Microbiol* 2003; 21:184-5.
2. Bortoliero AL, Botametti AM, Moromoto HK, et al. Seroprevalence for hepatitis E virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the regional blood bank of Londrina, State of Parana, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2006; 48:87-92.
3. Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, Jardi R, Martín M, Bofill-Mas S, Girones R. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:448-453.
4. Cruells MR, Mescia G, Gaibisso R, Ramírez M, Gutiérrez M, Cohen H S, González M, Russi J, Chiparelli H, Ucar L, Perez MT. Estudio epidemiológico de los virus de las hepatitis A y E en diferentes poblaciones del Uruguay. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20:295-98.
5. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. www.theLancet.com/infection. 2008; 8: 498-709.
6. Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007; 369:1259.
7. Dalton HR, Stableforth W, Thurairajh P, et al. Autochthonous hepatitis E in southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:784-90.
8. Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, Meng XJ, Purdy M, Schlauder GG, Tsarev SA. Hepevirus in: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Bal LA (Eds.) *Virus Taxonomy: VII th Report of the ICTV*. 2004. Elsevier/Academic Press. London pp. 851-55.
9. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003; 13:45-54.
10. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Eng J Med* 2008; 358:859-60.
11. Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2002; 36:474-478.
12. Inoue J, Takahashi M, Yasaki Y, Tsuda F, Okamoto H. Development and validation of an improved RT-PCR assay with nested universal primers for detection of hepatitis E virus strains with significant sequence divergence. *J Virol Methods*. 2006; 137: 325-33.

13. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Quezzani L, Peron JM, Guitard J, Cointolt O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358:811-17.
14. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis* .2008; 21:539-543.
15. Khuroo MS, Kamili S. A etiology clinical course and outcome of sporadic viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003; 10: 61-69.
16. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med*. 1981; 70: 252-255.
17. Konomi N, Miyoshi C, Fuente Zerain C, et al. Epidemiology of Hepatitis B,C,E and G virus infections and molecular analysis of hepatitis G virus isolates in Bolivia. *J Clin Microbiol*.1999; 37:3291-95.
18. Kumar A, Beniwal B, Kar P, et al. Hepatitis E en pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:240-4.
19. Lopes dos Santos DR, Lewis-Ximenez LL, Marques da Silva MF, Fonseca de Souza PS, Gaspar AM, Alves Pintos M. First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. *J Clin Virol* 2010; 47:276-79.
20. Li TC, Miyamura T, Takeda N. Detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve Yamato-Shijimi (*Corbicula japonica*) in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:170-72.
21. Lu L, Li TC, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2006; 16:5-36.
22. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 2003; 188:944.
23. Munné MS, Vladimirovsky S, Otegui L, Brajterman RC, Soto S, Moreira R, Ciocca M, Cuarterolo M, Buamscha D, Giannivelli S, Sabón J, Schlauder G, Gonzalez JE. Caracterización molecular del virus de hepatitis E en tres casos de falla hepática fulminante en niños de Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006; 36:125-30.
24. Nakamura M, Takahashi K, Taira K et al. hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa Japan: demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepatol Res* 2006;34:137-40.
25. Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med* 2003; 42:1065-71.
26. Peron JM, Mansuy JM, Poirson H, et al. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries. Analysis of 23 patients in south-west France over a 13-month period and comparison with hepatitis A. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:757-62.
27. Rey JA, Findor JA, Daruich JR, et al. Prevalence of IgG anti-HEV in Buenos Aires, a non endemic area for hepatitis E. *J Travel Med* 1997; 4:100-01.

28. Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol* 2001; 65: 282-92.

29. Song YJ, Jeong HJ, Kim YJ, Lee SW, Lee JB, Park SY, Song CS, Park HM, Choi IS. Analysis of complete genome sequences of swine hepatitis E virus and possible risk factors for transmission of HEV to human in Korea. *J Med Virol* 2010; 82:583-591.

30. Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, Kusano E, Aikawa T, Shibayama T, Yazaki Y, Mizuo H, Inoue J, Okamoto H. Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus (HEV) during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3671-3679.

31. Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. Complete or near complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology*.2004; 330: 501-05.

32. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371-73.

33. Teshale E, Grytdal S, Howard C, et al. Evidence of person to person transmission of Hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1006-1010.

34. Teshale E, Hu D, Holmberg S. The two faces of Hepatitis E virus. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):328-334.

35. Trinta KS, Liberto MIM, De Paula VS, et al. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96:25-29.