



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Perfil virológico y epidemiológico del virus de la hepatitis E en cerdos y personas expuestas profesionalmente: aportes hacia Una Salud en Cuba

María Caridad Montalvo Villalba ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9807-2242>

Licel A Rodríguez Lay ¹ <https://orcid.org/0000-0002-7742-3146>

Chantal J. Snoeck ² <http://orcid.org/0000-0002-0000-1850>

Marité Bello Corredor ¹ <https://orcid.org/0000-0002-7394-8690>

Lirialys Nuñez Quiros ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7580-7210>

Yenisledys Martínez Montesino ¹ <https://orcid.org/0000-0001-8183-3685>

Aurelie Sausy ² <https://orcid.org/0000-0003-2090-7198>

Judith Hubschen ² <https://orcid.org/0000-0002-5001-2128>

¹ Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba

² Instituto de Salud de Luxemburgo. Luxemburgo

*Autor para la correspondencia: caridadmont@gmail.com

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: La vigilancia del virus de la hepatitis E en grupos de riesgo permite detectar precozmente cambios en sus patrones epidemiológicos y virológicos, debido a su comportamiento zoonótico. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de la exposición al virus de la hepatitis E en cerdos y trabajadores vinculados a la porcicultura, de 3 provincias del país, así como identificar los factores de riesgo asociados y el genotipo viral circulante. **Métodos:** Se estudiaron 248 individuos expuestos, y otro grupo de no expuestos compuesto por 285 individuos. Igualmente, se colectaron muestras clínicas de cerdos (187 sueros). La serología se realizó con ELISAs IgG e IgM anti-VHE (humanos), y anti-VHE totales (cerdos). La RT-PCR, secuenciación nucleotídica y análisis filogenético permitió identificar la variante genética. Se aplicó a todos los trabajadores que consintieron participar en el estudio una encuesta epidemiológica; esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética Institucional. **Resultados:** La prevalencia de IgG anti-VHE en individuos expuestos fue estadísticamente significativa, al compararla con los no expuestos 28,2 % (70/248) vs. 8,7 % (25/285); $p < 0,001$. La IgM anti-VHE se detectó en el 11,7 % (29/248) de los trabajadores; y el anti-VHE total se detectó en 88,2 % (165/187) de los cerdos. La edad, el tiempo de trabajo con cerdos, la distancia entre la residencia y los establecimientos de crianza de cerdos fueron relacionadas con la seropositividad al VHE en los trabajadores. Se identificó el genotipo 3; subtipo 3a en cerdos del occidente del país. **Conclusiones:** La elevada seroprevalencia de anti-VHE en individuos expuestos a cerdos por sus ocupaciones podría estar asociado a un patrón enzoótico del VHE en Cuba.

Palabras clave: virus de la hepatitis E; exposición ocupacional; factores de riesgo

Virological and epidemiological profile of hepatitis E virus in swine and professionally exposed individuals: contributions to One Health in Cuba

ABSTRACT

Introduction: Surveillance of hepatitis E virus in risk groups is important to timely detect its epidemiological and virological pattern changes; due to zoonotic behavior. **Objective:** To estimate the prevalence of hepatitis E virus infections in pigs and humans working with swine from three provinces of the country and to identify associated risk factors and the circulating viral genotype. **Methods:** They were studied in total 248 exposed individuals and another group of non-exposed individuals composed of 285 persons. Likewise, they were collected clinical samples from pigs (187 sera). They were used for serological tests ELISAs IgG and IgM anti-hepatitis E virus (humans) and total anti-hepatitis E virus (pigs). They were assessed RT-PCR, nucleotide sequencing and phylogenetic analysis for genotyping. It was administered an epidemiological survey to all workers who consented to participate in the study. This research was approved by the Institutional Ethics Committee. **Results:** Overall, anti-HEV in exposed individuals was statistically significant, compared to non-exposed individuals, 28.2% (70/248) vs. 8.7% (25/285); $p < 0.001$. Anti-HEV IgM was detected in 11.7% (29/248) of workers; and total anti-hepatitis E virus was identified in 88.2% (165/187) of pigs. Age, time working with pigs, distance between residence and pig farming establishments were related to hepatitis E virus seropositivity in workers. hepatitis E virus genotype 3, subtype 3a was identified in pigs from the west of the country. **Conclusion:** The highest seroprevalence of anti-hepatitis E virus in individuals exposed to pigs could be associated with an enzootic pattern of hepatitis E virus in Cuba.

Keywords: hepatitis E virus; occupational exposure; risk factors

INTRODUCCIÓN

La hepatitis E es causada por el virus de la hepatitis E (VHE), perteneciente a la familia *Hepeviridae*, es una enfermedad infecciosa de importancia creciente para la salud pública a nivel mundial. La hepatitis E tiene un amplio espectro clínico que va desde infecciones asintomáticas hasta formas graves con fallo hepático fulminante; aún más si se presenta en coinfecciones con otros virus hepatotrópos. Los casos de hepatitis E aguda y crónica se han relacionado con el estado de inmunocompetencia del hospedero y el genotipo infectante. ^(1,2) El VHE es primariamente transmitido por la ruta fecal-oral, especialmente en países con bajos y medianos ingresos (LMIC, *del inglés* Low and Middle in-coming countries). No obstante, existen otras vías de transmisión asociadas al contacto con sangre, hemoderivados y alimentos contaminados. ⁽²⁾ La transmisión relacionada con alimentos abarca tanto el consumo de órganos diana en los que se replica el VHE como el hígado; así como también las verduras contaminadas por fertilizantes orgánicos o agua de riego. ⁽³⁾ Las rutas de transmisión, así como

su potencial zoonótico y la distribución geográfica están estrechamente relacionados con los genotipos del virus. ⁽⁴⁾

Con respecto a los hospederos del VHE ya se han identificado algunos, pero probablemente aún el rango de hospederos no está completamente dilucidado. ⁽⁵⁾ La gran mayoría de las cepas que infectan a los mamíferos, incluidos los humanos, pertenecen al género *Orthohepevirus A*, que incluye hasta el momento 8 genotipos (Gt) y un solo serotipo. Las cepas de los genotipos 1 y 2 son estrictamente patógenas para humanos, a diferencia de las zoonóticas Gt 3 y Gt 4. En particular, los cerdos son el principal reservorio del Gt 3 del VHE y su capacidad para causar infecciones zoonóticas ha sido demostrada por la literatura internacional. ^(6,7,8)

Del mismo modo, también se sospechó que el consumo de productos contaminados de ciervo, jabalí y conejo que contenían órganos infectados por el VHE, era la causa de los casos de Gt 3 en humanos. ⁽⁹⁾ Recientemente se han documentado casos ocasionales en humanos causados por el Gt 7 de camello. ⁽¹⁰⁾ Además de la ruta de transmisión a través de los alimentos, el contacto directo con animales

que eliminan el virus en sus heces o fómites, aumenta el riesgo de infecciones.⁽⁹⁾ Por lo tanto, la exposición ocupacional a los animales juega un papel importante en la epidemiología del VHE.

La epidemiología del VHE en LMIC donde Gt 1 y en cierta medida el Gt 2 son endémicos, se caracteriza principalmente por epidemias y casos esporádicos de hepatitis viral aguda (HVA).^(9,11) Por el contrario, los Gt 3 y Gt 4 causan la gran mayoría de los casos esporádicos en regiones no endémicas de Europa y América del Norte; pero solo se notifican ocasionalmente en LMIC a pesar de la creciente evidencia de enzooticidad en cerdos.^(9,12)

En Cuba se identificaron anticuerpos anti-VHE en el 10 % de la población general de La Habana (Villalba, Guan *et al.*, 2010). El VHE está frecuentemente relacionado con casos de HVA y el Gt 1 ya fue reportado como causante de brotes y casos aislados.^(13,14) Paralelamente, el consumo de productos porcinos en su mayoría abastecidos por la producción nacional es alto en el país, lo que abre oportunidades para infecciones transmitidas por alimentos y exposición ocupacional. La seroprevalencia del VHE en personas que trabajan en granjas porcinas (35,8 %) fue significativamente mayor que en la población general, sin embargo, el estudio se limitó a 4 granjas en la provincia de Artemisa.^(15,16) Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivos estimar la prevalencia de infecciones por VHE en cerdos y humanos en 3 provincias del país. Además, dilucidar la diversidad genética de las cepas de VHE que circulan en el país y los factores de riesgo asociados con la exposición al virus entre los trabajadores; para mejorar el control y la prevención de la infección en Cuba.

MÉTODOS

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del IPK (códigos CIE-IPK 51-16 y CIE-IPK 51-15). La recolección de muestras se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos y animales. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes, antes de la recolección de muestras y el llenado del cuestionario.

Muestras humanas

De febrero a septiembre de 2016 se recolectaron muestras de suero ($n = 248$) de 139 trabajadores de granjas porcinas (edad promedio: 43,5 años, rango: 19-69; hombres: 114/139; 82,0 %) y 109 empleados de mataderos (edad promedio: 42,5 años, rango: 20-73; masculino: 89/109; 81,7 %); reclutados en las regiones Occidental (provincia de Artemisa), Central (pro-

vincia de Villa Clara) y Oriental (provincia de Guantánamo) de Cuba; constituyendo el grupo de riesgo o grupo de expuestos. Además, se obtuvieron 102 muestras de heces para investigar infecciones agudas. Se diseñó un cuestionario para recopilar datos demográficos y profesionales, hábitos culinarios y fuente de agua potable, así como signos clínicos específicos de hepatitis. Al momento de la recolección de la muestra, ningún participante reportó signos clínicos de infección.

El grupo de no expuestos se conformó con muestras de suero remanentes del banco de suero del programa nacional de vigilancia de arbovirus (dengue, zika y chikungunya), que fueron seleccionadas aleatoriamente ($n = 285$; edad media: 37,2 años, rango: 18-76; sexo femenino: 180/285; 63,1 %). En Cuba, la vigilancia de arbovirus incluye pacientes que cumplan con la definición de caso clínico o sean contacto de un caso confirmado. En este grupo no se colectaron muestras de heces y solo se dispuso de datos demográficos (sexo, edad, provincia).

Muestras de cerdos

Se recolectaron muestras de suero porcino ($n = 187$) y heces ($n = 157$) en 5 granjas, que criaban un promedio de 1603 cerdos (rango: 842-2030). Se tomaron al menos 200 mg de heces frescas directamente del recto de los animales y se extrajo sangre de la vena de la oreja. Además, se recogieron 16 mezclas de heces en 3 centros de sacrificio [(3-8) mezclas por matadero]. Para esto, se recolectaron aproximadamente 10 g de 10 heces recién depositadas, de igual número de cerdos provenientes de municipios cercanos, las que se homogenizaron adecuadamente.

Marcadores serológicos

Se utilizó un estuche de ELISA comercial (HEV IgG ELISA, DRG Instruments, Marburg, Alemania) para la determinación cualitativa de anticuerpos IgG anti-VHE en muestras de suero de trabajadores porcícolas y del grupo de no expuestos. Se utilizó un segundo estuche de ELISA comercial (HEV IgM, DRG Instruments) para detectar la presencia de anticuerpos IgM anti-HEV en muestras de suero de trabajadores. Las muestras que dieron positivas o dieron un resultado equívoco se analizaron por segunda vez, con la misma prueba de ELISA para confirmar IgG e IgM, respectivamente. Los resultados equívocos que no pudieron resolverse mediante una nueva prueba se consideraron negativos para los análisis estadísticos. Se empleó el estuche ELISA comercial HEV 4.0v (MP Diagnostic, Eschwege, Alemania) para detectar anticuerpos totales anti-VHE (IgM, IgA, IgG) en muestras de suero de cerdos.

Marcadores moleculares

El ARN se extrajo de 140 μ L de muestras de suero de trabajadores porcícolas y cerdos, así como de la suspensión

de heces utilizando el estuche mini kit de ARN viral QIAamp (Qiagen, Venlo, Países Bajos), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El calicivirus felino (FCV) se utilizó como control positivo exógeno, y se detectó utilizando cebadores previamente publicados y una sonda modificada (Ward, Poitras et al. 2009). El ARN del VHE se detectó mediante RT-PCR en tiempo real como se describió anteriormente por Tritz y colaboradores.⁽¹⁷⁾

Análisis filogenético de secuencias nucleotídica

Para maximizar el éxito de la secuenciación, las muestras con valores de Ct inferiores a 35 se amplificaron mediante RT-PCR anidada dirigida al marco de lectura abierto (ORF, *del inglés* open reading frame) 2.⁽¹⁸⁾ Se intentó la amplificación del genoma completo, que es de aproximadamente 7200 nucleótidos, para las muestras con los valores de Ct más bajos utilizando cebadores de nuevo diseño. La visualización, purificación y secuenciación de los productos de PCR se realizaron según lo descrito por Snoeck y colaboradores.⁽¹⁹⁾ Los fragmentos se ensamblaron en SeqScape v2.5 (applied biosystems), y se exportaron a Geneious Prime® 2022.0.2 (Biomatters, Auckland, Nueva Zelanda). Los alineamientos de secuencia se realizaron con muscle con las cepas de referencia para Gt 1-2 y 4-8 y un conjunto de datos de genomas de Gt 3 más extenso y casi completos con distribución de subtipos.^(20,21) En los alineamientos basadas en la secuencia parcial de ORF2 se incluyeron además secuencias de nucleótidos con las puntuaciones de aciertos más altas recuperadas por BLAST, de las cepas cubanas. Las distancias evolutivas se calcularon utilizando el método de máxima verosimilitud y se usaron para construir árboles filogenéticos, utilizando el método neighbour-joining con el software MEGA6.⁽²²⁾ La robustez del análisis se determinó mediante 500 remuestreos. Las secuencias de nucleótidos se depositaron en la base de datos GenBank con los números de acceso OM867876-OM867892.

Análisis estadístico

Las variables continuas con una distribución no paramétrica (edad de los participantes, número de años de trabajo con cerdos/productos porcinos) se analizaron mediante la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney. Las variables categóricas se resumieron por frecuencias o porcentajes y su asociación con IgM (humana), Ig total o ARN viral positivo (porcina) se evaluó mediante la prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrado, para variables con más de 2 categorías. La asociación de factores de riesgo con los índices de seroprevalencia de IgG anti-VHE se evaluó con prueba exacta de Fisher. Los intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) de la razón de probabilidades (O.R, del inglés *odd ratio*) se calcularon utilizando el método

de Baptista-Pike.⁽²³⁾ Las estadísticas se calcularon utilizando el software GraphPad Prism v9.1.0. El análisis de regresión logística múltiple se realizó utilizando los paquetes R (versión 4.0.4, R Core Team, 2019) con tidyverse, MASS y car para evaluar la asociación de la presencia de IgG anti-VHE (incluida como variable de respuesta binomial) con participantes (grupo de exposición), edad (incluida como variable continua), género y región, agregados como covariables.^(24,25,26) Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05.

RESULTADOS

Comportamiento de las personas con exposición ocupacional a cerdos y conocimiento sobre zoonosis de origen porcino

Dentro del grupo de riesgo la gran mayoría de los participantes tuvo exposición ocupacional a los cerdos un tiempo mayor e igual que 1 año (218/248; 87,9 %; mediana 8 años). Casi todos los participantes con exposición ocupacional actual a los cerdos (68,3 %; 95/139) que trabajaban en granjas; y 69,7 % (76/109) de los empleados del matadero informaron que siempre usaban ropa especial (163/165; 98,8 %) y botas (161/165; 97,6 %), mientras que el 52,7 %; (87/165) y el 84,8 % (140/165) refirieron no utilizar nunca guantes ni mascarilla. La gran mayoría informó lavarse siempre las manos antes de comer en el trabajo (160/170; 94,1 %) o inmediatamente después del trabajo (160/165; 97,0 %) y ducharse siempre inmediatamente después del trabajo (132/166; 79,5 %). Además, el 20,6 % (35/170) informó fumar en el trabajo.

El consumo de productos que contenían vísceras o hígado de cerdo fue frecuente (180/247; 72,9 %), pero ningún participante consumió carne cruda. El origen del agua utilizada para beber o cocinar en el hogar era principalmente de la red de acueducto (172/248; 69,4 %). La mitad de los participantes informó tratar el agua antes del consumo (134/247; 54,3 %), principalmente por ebullición o tratamiento con cloro.

En general, la conciencia de que los cerdos son portadores potenciales de enfermedades zoonóticas fue alta entre los empleados de granjas (137/139; 98,5 %) y mataderos (102/109; 93,5 %), y el 66,9 % (166/248) tenía miedo de contraer una enfermedad por animales cuando se les preguntó sobre ejemplos de zoonosis de origen porcino, los participantes informaron con mayor frecuencia leptospirosis (42/79; 53,2 %) y brucelosis (21/79; 26,6 %), mientras que la peste porcina clásica fue referida erróneamente por el 16,5 % (13/79) de los participantes. La mitad de los trabajadores (124/248; 50,0 %) ya habían oído hablar de la hepatitis E y el 75,8 % (94/124) identificó correctamente la hepatitis E como zoonosis.

Evidencia de infección reciente en el grupo expuesto al riesgo

Se detectó la presencia de ARN del VHE en 1/102 (0,98 %) muestras de heces y 5/248 (2,0 %) muestras de suero en el grupo de riesgo, en concentraciones muy bajas que impidieron la secuenciación. No se detectaron IgG e IgM anti-VHE en estos 6 participantes. Se detectaron IgM anti-VHE en el 11,7 % (29/248; tabla 1) de las muestras de suero del grupo de riesgo, en presencia o no de IgG anti-VHE (24/29) (5/29). Ningún participante informó síntomas compatibles de HVA en los 6 meses anteriores a la recolección de la muestra. Los participantes positivos para IgM no eran significativamente más jóvenes que los negativos, para IgM (mediana de edad: 42 vs. 44 años; $p = 0,872$). Además, no se identificó diferencia según sexo (hombres 24/203; 11,8 % vs. mujeres 5/45; 11,1 %; $p > 0,999$), ambiente de trabajo (granjas 16/139; 11,5 % vs. matadero 13/109; 11,9 %; $p > 0,999$), contacto actual con cerdos (sí: 23/171; 13,5 % vs. no: 6/77; 7,8 %; $p = 0,285$) o región geográfica estudiada ($p = 0,292$).

Prevalencia de IgG anti-VHE en los grupos expuestos y no expuestos

Se detectaron anticuerpos IgG anti-VHE en el 8,7 % (25/285) y el 28,2 % (70/248) de las muestras de suero de los grupos no expuestos y de riesgo, respectivamente. Para ajustar la variable categorizada edad que no coincidía entre los grupos ($p < 0,001$), se calcularon las razones de probabilidad ajustadas mediante regresión logística múltiple. El modelo mostró que, siendo constantes los demás factores, los participantes del grupo de riesgo tenían 4,2 veces más probabilidades de ser seropositivos en comparación con el grupo

de no expuestos (ver tabla 1). Las probabilidades de ser seropositivo aumentaron significativamente con la edad y para los participantes que vivían en la región occidental. En el grupo de riesgo la seroprevalencia más alta en Occidente no se atribuyó a una sola unidad, sino que fue alta en los 4 centros evaluados (ver tabla 1).

Entre los factores de riesgo ocupacional dentro del grupo de expuestos no se observó diferencia estadística significativa según el ambiente de trabajo, tener contacto directo con cerdos en el momento de la encuesta o no, origen del abastecimiento de agua o hábitos de lavado de manos en el trabajo. Según el nivel educacional predominó por orden de frecuencia el preuniversitario (28/86; 32,6 %); primaria/secundaria (23/72; 31,9 %; universitario (7/33; 21,2 %) y técnico medio (12/57; 21,1 %; la diferencia entre estos no tuvo significación estadística. Sin embargo, la duración de la exposición a los cerdos, independientemente de la exposición pasada o presente, fue significativamente mayor en los participantes seropositivos (mediana: 10 años vs. 7 años; $p = 0,013$). Entre los factores de riesgo domésticos, solo una menor distancia entre el hogar y la granja porcina o el matadero más cercano, aumentaba las probabilidades de ser seropositivo (tabla 2).

En el momento de la encuesta, entre las personas con exposición ocupacional a cerdos o productos porcinos, ninguna actividad específica como alimentación de cerdos, limpieza de establos, sacrificio, procesamiento o eliminación de desechos tuvo un efecto significativo en las probabilidades de seropositividad. Solo los trabajadores que nunca usaban guantes tenían 2,04 veces más probabilidades de ser seropositivos, en comparación con los que usaban guantes siempre o algunas veces (tabla 3).

Tabla 1. Modelo lineal de variables relacionadas con la seropositividad a IgG anti-VHE en grupo de riesgo comparado con grupo de no expuestos

Variable predictora incluida en el modelo	O.R (95 % CI)	<i>p</i>
Grupo expuesto	4,18 (2,37-7,38)	< 0,001
Edad*	1,02 (1,00-1,04)	0,038
Región (Oriental)	1,52 (0,74-3,10)	0,252
Región (Occidente)	2,38 (1,26-4,49)	0,007
Género (masc.)	0,95 (0,55-1,66)	0,868

Nota: *La edad se incluyó como variable continua en el modelo. Leyenda: Las razones de causalidad ajustada son tomadas con referencia a factores que no aparecen en la tabla tales como: grupo de no expuesto, región central y sexo femenino.

Tabla 2. Seroprevalencia de IgG anti-VHE entre los participantes con exposición ocupacional a cerdos o sus productos, según los factores de riesgos asociados

VARIABLES	IgG positiva/Total (%)	O.R (95 % CI)	p
Total	70/248 (28,2)		
Factores de riesgo ocupacional (ambiente laboral)			
Granja	37/139 (26,6)	Referencia	
Matadero	33/109 (30,3)	1,20 (0,68-2,10)	0,571
Contacto ocupacional habitual con cerdos o sus productos			
No	17/77 (22,1)	Referencia	
Si	53/171 (31,0)	1,59 (0,85-2,97)	0,171
Origen del agua en el trabajo			
Acueducto	17/61 (27,9)	Referencia	
Tanque o Rio	53/187 (28,3)	1,02 (0,53-1,97)	>0,999
Lavado de manos antes de comer en el trabajo †			
Siempre	62/235 (26,3)	Referencia	
A veces	6/11 (54,5)	3,35 (0,94-10,01)	0,076
Lavado de manos después del baño en el trabajo †			
Siempre	62/234 (26,4)	Referencia	
A veces	6/12 (50,0)	2,77 (0,83-9,21)	0,097
Factores de riesgo domésticos (consumo de vísceras de cerdos *)			
Una por mes o menos frecuente	49/188 (26,1)	Referencia	
Una vez por semana	21/59 (35,6)	1,57 (0,82-2,98)	0,185
Cerdos en casa			
No	25/106 (23,6)	Referencia	
Si	45/142 (31,7)	1,50 (0,85-2,69)	0,199
Distancia entre la casa y la granja/matadero más cercano			
≥ 10 km	4/33 (12,1)	Referencia	
≥ 1km and < 10km	49/158 (31,0)	3,26 (1,14-8,98)	0,032
< 1km	17/57 (29,8)	3,08 (0,93-9,05)	0,072
Origen del agua en la casa			
Acueducto	48/172 (27,9)	Referencia	
Tanque o Rio	22/76 (28,9)	1,05 (0,58-1,88)	0,879
Tratamiento del agua antes de consumirla **			
Si	31/134 (23,1)	Referencia	
No	38/113 (33,6)	1,68 (0,95-2,90)	0,087
Lavado de manos antes de comer en casa			
Siempre	57/214 (26,6)	Referencia	
A veces	13/34 (38,2)	1,71 (0,82-3,49)	0,217
Lavado de manos después del baño en casa			
Siempre	59/220 (26,8)	Referencia	
A veces	11/27 (40,7)	1,88 (0,96-4,07)	0,173

Nota: Datos perdidos: n = 2; * Dato perdido: n = 1; ** No se considera la crianza de cerdos doméstica

Tabla 3. Seroprevalencia de IgG anti-VHE entre los participantes con exposición ocupacional a cerdos o sus productos, según los factores de riesgos relacionados con su actividad profesional

VARIABLES	IgG positiva/Total (%)	O.R (95% CI)	p
Total	53/171 (31,0)		
Alimentar cerdos			
No	28/88 (31,8)	Referencia	
Si	25/83 (30,1)	0,92 (0,47-1,79)	0,869
Limpeza de corrales			
No	42/130 (32,3)	Referencia	
Si	11/41 (26,8)	0,77 (0,36-1,72)	0,566
Sacrificio de cerdos			
No	34/101 (33,7)	Referencia	
Si	19/70 (27,1)	0,73 (0,37-1,45)	0,404
Procesamiento de desechos porcinos después del sacrificio			
No	36/107 (33,6)	Referencia	
Si	17/64 (26,6)	0,71 (0,37-1,44)	0,394
Disposición de desechos del sacrificio			
No	36/110 (32,7)	Referencia	
Si	17/61 (27,9)	0,79 (0,41-1,61)	0,605
Fuma en el trabajo *			
No	53/135 (31,9)	Referencia	
Si	9/35 (25,7)	0,74 (0,30-1,69)	0,542
Usa guantes **			
No	18/78 (23,1)	Referencia	
Si	33/87 (37,9)	2,04 (1,01-3,98)	0,044
Usa máscara **			
No	6/25 (24,0)	Referencia	
Si	45/140 (32,1)	1,50 (0,57-3,93)	0,488

Nota: * Dato perdido: $n = 1$; ** Datos perdidos: $n = 6$

La mayoría de los participantes informaron no tener antecedentes de ictericia (206/246; 83,7 %) y la ictericia no se asoció con la seropositividad a la IgG anti-HEV (personas seropositivas con ictericia: 7/40; 17,5 % vs. sin ictericia: 63/206; 30,6 %; $p = 0,125$). Solo el 12,9 % (32/248) de los participantes tuvieron hepatitis clínicamente diagnosticada, principalmente atribuida a otros virus de la hepatitis mediante confirmación de laboratorio (virus de la hepatitis A: 21/32; virus de la hepatitis B: 2/32; virus de la hepatitis C: 3/32; virus de la hepatitis E: 1/32; causa desconocida: 5/32).

Circulación del VHE en cerdos cubanos

Se detectó el ARN del VHE en 16/173 (9,2 %) de las heces porcinas y en todas las categorías de edad, excepto en animales reproductores, pero principalmente en productores (figura 1). La prevalencia de anticuerpos totales anti-VHE en cerdos fue del 88,2 % (165/187). Se encontraron animales seropositivos en todas las granjas investigadas y la seroprevalencia dentro de la granja osciló entre 82,4 y 96,0 % (ver tabla 1). No se observó diferencia estadística por región ($p = 0,070$). La seroprevalencia disminuyó del 85,3 % en las crías al 76,9 % en los de ceba y luego volvió a aumentar en los animales de mayor edad (95,7-100 %).

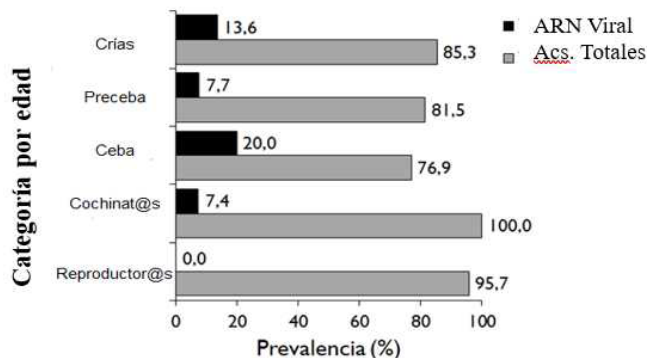


Fig. 1 Prevalencia del ARN del virus de la hepatitis E en heces y anticuerpos totales anti-VHE en sueros, según las categorías de edad de cerdos. Leyenda: (crías < 1 mes; preceba \geq 1 mes y < 3 meses; ceba \geq 3 meses y < 6 meses; cochinat@s \geq 6 meses; cerdas reproductoras y verracos). Acs, anticuerpos

Análisis filogenético de cepas del VHE porcinas cubanas

Se construyó un árbol filogenético basado en secuencias de nucleótidos parciales cortas del ORF2 (336 pb) para incluir cepas, en las que la secuenciación de una región más grande fue menos exitosa. Se obtuvieron secuencias parciales de 7 muestras de heces de cerdo recolectadas en 2016 y 10 muestras de 2007 de la región occidental.

Se agruparon dentro del subtipo 3a de Cuba 2 grupos de cepas. El grupo 1 incluía 3 cepas muy similares de 2007. El grupo 2 incluía una secuencia de 2007 y 3 secuencias de 2 granjas diferentes, todas de la región occidental. Formaron un grupo distinto (grupo 3) 10 cepas cubanas del VHE relacionado con el subtipo 3b, con 3 ramas separadas. La primera rama incluía secuencias de 2007 de la Región Occidental, mientras que las otras 2 correspondían a muestras obtenidas en 2016 de una granja de la Región Central (cepas -173 y -176) y un matadero de la Región Oriental (cepas -195 y -196).

Para investigar más a fondo la relación filogenética de las cepas cubanas, se llevó a cabo un segundo conjunto de análisis en secuencias más largas disponibles para 5/17 cepas (2734 pb; figura 2). El árbol filogenético confirmó la agrupación separada de las cepas -173, -176 y -196. El nodo que define el grupo estaba bien respaldado (valor de arranque del 99 %) y se agrupaba por separado de los subtipos 3b, 3k y 3a (ver figura 2). La distancia evolutiva media dentro de cada grupo fue menor que 12 % para todos los grupos. La distancia entre cepas dentro del grupo cubano fue 5,5 %, mayor que dentro del subtipo 3k. Todas las distancias entre los grupos fueron mayor que 13 %, un umbral sugerido anteriormente

para distinguir los subtipos del Gt 3. ⁽²¹⁾ El grupo de secuencias cubanas también tuvo una distancia evolutiva promedio para todos los subtipos del genotipo 3 mayor que 13 %, con las distancias más bajas al subtipo 3b. Al analizar todas las distancias por pares, la distancia más baja de las cepas cubanas a cualquier subtipo 3a o 3k fue mayor, que la distancia más baja, entre cualquier par de secuencias dentro de los 2 subtipos individualmente. Sin embargo, la distancia más baja de una cepa cubana a una cepa del subtipo 3b (0,131) se encontraba dentro del rango de distancias entre pares de secuencias pertenecientes al subtipo 3b. Por lo tanto, no está claro si estas nuevas secuencias pertenecen al subtipo 3b o no, lo que pudiera ser.

DISCUSIÓN

La prevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE en la población general alcanzó el 8,3 % en nuestro estudio, nivel similar a la prevalencia de Ig total (IgM/IgG/IgA) del 10,0 % observada en La Habana en 2003. ⁽¹⁵⁾ Por el contrario, la seroprevalencia en personas con exposición ocupacional fue significativamente mayor y comparable a las observadas con anterioridad. En 2007 el 35,8 % de los trabajadores porcícolos cubanos de la provincia de Artemisa; ubicada en la Región Occidental tenían anticuerpos anti-VHE, mientras que el 38,4 % de los participantes de la Región Occidental fueron seropositivos en 2016 (ver tabla 1). ⁽¹⁶⁾ A pesar de las ligeras diferencias posiblemente debidas al ensayo y las clases de anticuerpos que se detectan, en conjunto estos resultados sugieren niveles bajos pero constantes de exposición de la población cubana en general al VHE, mientras que las personas expuestas ocupacionalmente a los cerdos tienen 4 veces más probabilidades de infectarse.

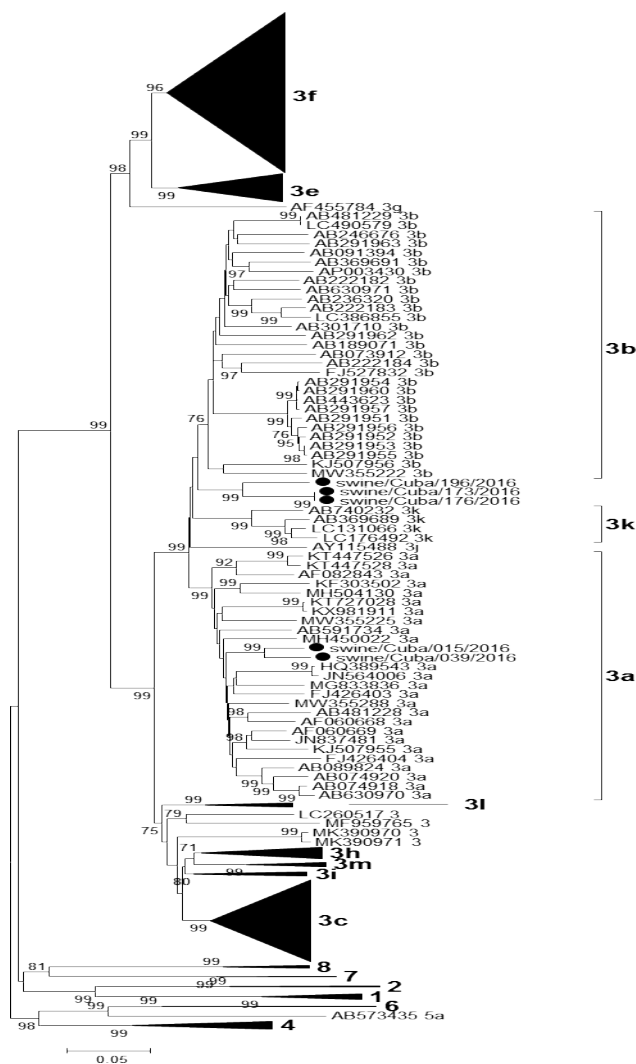


Fig. 2. Árbol filogenético construido por el método de Neighbor-joinig y máxima verosimilitud. La variación entre los sitios fue modelado con distribución gamma. Los datos incluyen genotipos 3 de referencia, así como subtipos. Los 5 genotipos de Cuba aparecen resaltados con un círculo cerrado (●)

Se observaron varios patrones de positividad de ARN/IgM/IgG del VHE en el grupo de riesgo. La detección de ARN del VHE en muestras de suero o heces en ausencia de anticuerpos anti-VHE es compatible con un breve retraso entre el inicio de la infección y el muestreo. No obstante, los pacientes inmunocomprometidos pueden no generar una respuesta de anticuerpos a la infección, pero esto no se investigó en nuestro estudio. La presencia de IgM anti-VHE en ausencia de ARN viral en muestras de suero y heces sugirió que la viremia y la excreción fecal, generalmente de corta duración, ya habían disminuido. (27) La detección de IgM anti-VHE generalmente se considera indicativa de una infección reciente por el virus. Sin embargo, se puede detectar IgM anti-VHE durante al me-

nos 16 semanas después del inicio de los síntomas y hasta 34 meses en una proporción de pacientes. (28,29) La positividad dual anti-VHE IgM/IgG también sugiere una infección en curso con cierta recuperación, donde se genera una respuesta de IgG. Por último, los parámetros de los ensayos, como la sensibilidad y la especificidad, también pueden explicar en parte la observación de algunos patrones de positividad de ARN/IgM/IgG del VHE.

La seroprevalencia general del VHE en cerdos fue elevada y alcanzó los niveles informados en Europa. (30,31,32,33) Solo se observaron pequeñas diferencias según las regiones, lo que sugiere que el virus es enzoótico en la población porcina cubana. Las variaciones en el ARN viral y la prevalencia de anticuerpos

en diferentes etapas de la producción porcina, como se observa aquí, surgen de la circulación del virus en el ganado con inmunidad parcial. ^(30,34) La seroprevalencia alta del VHE en cerdas reproductoras dará lugar a la transferencia de anticuerpos maternos, y a la inmunidad pasiva de las crías. La protección de las crías seguida de la disminución de anticuerpos, retrasa la ventana de susceptibilidad para la mayoría de los animales. Sin embargo, algunas crías con anticuerpos maternos siguen siendo susceptibles a la infección. ⁽³⁵⁾ Los títulos de anticuerpos de la reproductora y la cantidad de calostro ingerido pueden influir en los niveles de anticuerpos transferidos; y, en consecuencia, influir en la duración de la protección. ^(35,36) A pesar de otros factores, como las coinfecciones, se estimó que el pico de eliminación del virus fecal es alrededor de los 3 meses de edad, pero una pequeña proporción de animales todavía está eliminando virus en la edad del sacrificio, como también se observa en nuestro estudio (ver figura 1). ^(37,38) Por lo tanto, el material infeccioso puede llegar a la cadena alimentaria. Sin embargo, el consumo de productos de origen animal poco cocinados no forma parte de los hábitos culinarios en Cuba, lo que podría explicar la falta de asociación entre la seroprevalencia del VHE y el consumo de productos porcinos, lo que fue descrito en otros entornos. ^(39,40)

En este estudio el porcentaje de seroprevalencia en personas ocupacionalmente expuestas a cerdos o productos porcinos, aumentaron con la edad y con la duración de la exposición. Tendencias similares fueron reportadas con anterioridad en Cuba y en otras áreas geográficas, lo que ilustra el efecto acumulativo de las infecciones repetidas. ⁽¹⁶⁾ Curiosamente, el personal del matadero tenía la misma probabilidad de haber sido infectado por el VHE, que los trabajadores de granjas porcinas. En Vietnam las tasas de seropositividad de IgG anti-VHE fueron más altas en el personal del matadero (66 %) en comparación con los criadores de cerdos (51 %), lo que sugiere que la manipulación de fluidos corporales porcinos u órganos de animales infectados aumenta el riesgo de exposición. ⁽⁴⁰⁾ La variabilidad en el nivel de inmunidad al VHE en las poblaciones porcinas, influyen de manera diferencial en el ciclo de transmisión del VHE dentro de las granjas y consecuentemente en el riesgo de infección de los trabajadores de las granjas y mataderos, lo que en conjunto sugiere que el riesgo de las personas con exposición ocupacional a cerdos o sus subproductos que se infecten con el VHE, depende del contexto y no puede generalizarse por completo.

Tasas de seroprevalencia similares en personas que trabajan con cerdos o sus productos, independientemente del tipo de contacto en el momento del estudio, podrían apoyar la hipótesis de exposición ambiental indirecta en el lugar de trabajo; además de la persistencia de anticuerpos debido al contacto anterior con cerdos. El ARN del VHE se puede en-

contrar fuera de las granjas e instalaciones de sacrificio, tanto en los vehículos como en el interior de las cabinas de los camiones, lo que contribuye a la exposición ambiental de las personas sin contacto directo. ⁽³⁷⁾ Las diferencias geográficas en los índices de seroprevalencia entre la región occidental y el resto del país, así como la identificación de la distancia entre la residencia y la instalación porcina más cercana como factor de riesgo, también pueden reflejar la contribución de la contaminación ambiental a mayor escala.

Además, en comparación con el resto de las regiones estudiadas, en la región Occidental la distancia entre las granjas porcinas es relativamente corta; lo que podría aumentar la transmisión del VHE entre granjas. La transmisión a través del agua es bien conocida para los Gt 1 y Gt 2 del VHE, que son específicos de humanos, ⁽⁹⁾ pero cada vez hay más evidencia que sugiere que esta ruta podría estar impulsando a una mayor exposición a Gt zoonóticos.

El VHE se ha recuperado del agua superficial cercana a granjas porcinas o campos cercanos rociados con abonos porcinos. El consumo de agua no potable se mostró como un factor de riesgo para las infecciones por VHE, tanto en países en desarrollo como industrializados. Incluso se detectó el VHE en el agua de la pila tratada, en Suecia, aunque no se evaluó la viabilidad del virus. Por lo tanto, se justifican más investigaciones para dilucidar el efecto de la exposición ocupacional y los factores domésticos, así como la contribución del agua y el medio ambiente en las diferencias geográficas observadas.

Más allá del VHE los cerdos son portadores de varias enfermedades zoonóticas. Por lo tanto, aumentar la percepción del riesgo y mantener las medidas de protección probablemente tendría un impacto mayor, no solo en la transmisión entre especies del VHE. Precisamente cuando se les preguntó la mayoría de los participantes identificaron correctamente la hepatitis E como zoonosis. Sin embargo, la hepatitis E se mencionó espontáneamente solo una vez como un ejemplo de zoonosis, en contraste con las leptospirosis y brucelosis nombradas con más frecuencia. La prevalencia de IgG anti-VHE tendió a aumentar en trabajadores con nivel educativo bajo y medio, mientras que fue menor en veterinarios (datos no mostrados). Por lo tanto, los veterinarios pueden actuar como líderes en salud y deben estar empoderados con una misión de concientización más amplia, por ejemplo, sobre el uso de equipo de protección personal o medidas de higiene como guantes protectores y lavado de manos, que fueron asociados con seroprevalencias más bajas en este estudio.

Todas las cepas del VHE secuenciadas en esta investigación se clasificaron en el Gt 3. Dentro del subtipo 3a se agruparon 2 grupos de cepas cubanas. Este subtipo se identificó en varios países de América del Norte, Asia y Europa. ⁽²¹⁾ El ter-

cer grupo, que incluía cepas cubanas, estaba relacionado con los subtipos 3b y 3k, pero no estaba estrechamente relacionado con ninguna de las secuencias disponibles públicamente. Los análisis filogenéticos y las comparaciones de distancias evolutivas realizadas en secuencias nucleotídicas más extensas, aún no son suficientes para sugerir la existencia de un nuevo subtipo en Cuba.

Limitaciones del estudio

Una refinada caracterización serológica mediante otras técnicas confirmatorias, como la inmunoblot, podrían haber contribuido a clarificar los patrones de seropositividad al VHE obtenidos en los individuos expuestos. Otra limitación del estudio fue que no se pudo demostrar, a través de las secuencias genómicas completas, que las variantes virales identificadas no están epidemiológicamente relacionadas.

Conclusiones

Los hallazgos demostraron la alta prevalencia de IgG anti-VHE entre las personas expuestas ocupacionalmente a los cerdos. La infección por VHE en estos trabajadores aumentó con la edad y con la duración de la exposición. Un patrón enzootico del VHE en cerdos cubanos podría perpetuar la circulación del virus en las instalaciones y contribuir a la contaminación ambiental. Por lo tanto, el enfoque de Una Salud debe aplicarse en la epidemiología del VHE en Cuba, por lo que se requieren medidas de control adecuadas para reducir el riesgo de infección por VHE en personas ocupacionalmente expuestas a cerdos en granjas y mataderos, y en los ecosistemas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dalton HR, Izopet J. Transmission and Epidemiology of Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(11):a032144.
- Nelson KE, Labrique AB, Kmush BL. Epidemiology of Genotype 1 and 2 Hepatitis E Virus Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(6):a031732.
- Efsa Panel on Biological Hazards, Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, *et al*. Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA J*. 2017;15(7):e04886.
- Perez-Gracia MT, Mateos Lindemann ML, Montalvo Villalba MC. Hepatitis E: current status. *Rev Med Virol*. 2013;23(6):384-98.
- Nan Y, Wu C, Zhao Q, Zhou, EM. Zoonotic Hepatitis E Virus: An Ignored Risk for Public Health. *Front Microbiol*. 2017;8:2396.
- Smith DB, Simmonds P, Members Of The International Committee On The Taxonomy Of Viruses Study Group, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol*. 2014;95(Pt 10): 2223-32.
- Vercouter AS, Meuleman P. Elucidating the differences in pathogenicity between hepatitis E virus genotypes: The quest continues. *Hepatal Commun*. 2018;2(2):128-30.
- Baha S, Behloul N, Liu Z, Wei W, Shi R, Meng J. Comprehensive analysis of genetic and evolutionary features of the hepatitis E virus. *BMC Genomics*. 2019;20(1):790.
- Khuroo MS, Khuroo NS. Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. *Viruses*. 2016;8(9):253.
- Lee GH, Tan BH, Teo EC, Lim SG, Dan YY, Wee A. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology*. 2015;150(2):355-7.
- Bagulo H, Majekodunmi AO, Welburn SC. Hepatitis E in Sub Saharan Africa-A significant emerging disease. *One Health*. 2021;11:100186. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100186>
- Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tavoschi L, *et al*. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(26):pii=30561. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.26.30561>
- Rodríguez Lay L de L, Quintana A, Villalba MC, Lemos G, Corredor MB, Moreno AG, Prieto PA, *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(5):798-802. <https://doi:10.1002/jmv.21147>
- Villalba M de L, Lay Lde L, Chandra V, Corredor MB, Frometa SS, Moreno, AG, *et al*. Hepatitis E virus genotype 1, Cuba. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 [citado en 20 feb 2020];14(8):1320-2. Disponible en: <https://doi:10.3201/eid1408.080049>
- Villalba MC, Guan M, Perez A, Corredor MB, Frometa SS, Moreno AG, *et al*. Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in two large communities in Havana, Cuba. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2010 [citado en 20 feb 2020];104(12):772-6. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.trstmh.2010.08.006>
- de la Caridad Montalvo Villalba M, Owot JC, Benedito EC, Corredor MB, Flaquet PP, Frometa SS, *et al*. Hepatitis E virus genotype 3 in humans and swine, Cuba. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2013 [citado en 11 mar 2020];14:335-9. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.meegid.2012.12.022>
- Khounvisith V, Tritz S, Khenkha L, Phoutana V, Keosengthong A, Pommasichan S, *et al*. High circulation of Hepatitis E virus in pigs and professionals exposed to pigs in Laos. *Zoonoses Public Health* [Internet]. 2018 [citado 20 may 2020];65(8):1020-6. Disponible en: <https://doi:10.1111/zph.12520>
- 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(1):170-2.
- Snoeck CJ, Owoade AA, Couacy-Hymann E, Alkali BR, Okwen MP, Adeyanju AT, *et al*. High genetic diversity of Newcastle disease virus in poultry in West and Central Africa: cocirculation of genotype XIV and newly defined genotypes XVII and XVIII. *J Clin Microbiol* [Internet], 2013[citado en 12 sep 2020];51(7):2250-60. Disponible en: <https://doi:10.1128/JCM.00684-13>
- Smith DB, Izopet J, Nicot F, Simmonds P, Jameel S, Meng XJ, *et al*. Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). *J Gen Virol* [Internet]. 2020[citado en 14 ene 2021];101(7):692-8. Disponible en: <https://doi:10.1099/jgv.0.001435>
- Nicot F, Dimeglio C, Miguères M, Jeanne N, Latour J, Abravanel F, *et al*. Classification of the Zoonotic Hepatitis E Virus Ge-

- notype 3 Into Distinct Subgenotypes. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 [citado en 14 ene 2021];11:634430. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.634430>
22. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipinski A, Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2013 [citado 24 feb 2021];30(12):2725-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/molbev/mst197>
23. Baptista J, Pike MC. Exact two-sided confidence limits for the odds ratio in a 2 x 2 table. *J R Stat Soc C Appl Stat* [Internet]. 1977 [citado 24 feb 2021];26(2):214-20. Disponible en: <https://doi.org/10.2307/2347041>
24. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, et al. Welcome to the tidyverse. *J Open Source Software* [Internet]. 2019 [citado en 11 may 2021];4(43):1686. Disponible en: <https://doi.org/10.21105/joss.02992>
25. Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S* [Internet] (4th ed.) 2002 [citado en 11 may 2021]. New York: Springer: ed. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-21706-2>
26. Galiana C, Fernández-Barredo S, García A, Gómez MT, Pérez-García MT. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2008 [citado 11 feb 2020];78(6):1012-5. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2008.78.1012>
27. Anastasiou OE, Thodou V, Berger A, Wedemeyer H, Ciesek S. Comprehensive Evaluation of Hepatitis E Serology and Molecular Testing in a Large Cohort. *Pathogens* [Internet]. 2020 [citado 14 jun 2021];9(2):137. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens9020137>
28. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y, et al. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One* [Internet]. 2010 [citado en 11 jun 2021];5(10):e13560. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013560>
29. Myint KS, Endy TP, Gibbons RV, Laras K, Mammen MP, Sedyaning-sih ER, et al. Evaluation of diagnostic assays for hepatitis E virus in outbreak settings. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2006 [citado en 23 ago 2021];44(4):1581-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1581-1583.2006>
30. Di Bartolo I, Ponterio E, Castellini L, Ostanello F, Ruggeri FM. Viral and antibody HEV prevalence in swine at slaughterhouse in Italy. *Vet Microbiol* [Internet]. 2011 [citado 23 ago 2021];49(3-4):330-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.12.007>
31. Rutjes SA, Bouwknegt M, Van der Giessen JW, de Roda Husman AM, Reusken CB. Seroprevalence of hepatitis E virus in pigs from different farming systems in The Netherlands. *J Food Prot* [Internet]. 2014 [citado en 13 sep 2021];77(4):640-2. Disponible en: <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-13-302>
32. Carus C, Peletto S, Rosamilia A, Modesto P, Chiavacci L, Sona B, Balsamelli, et al. Hepatitis E Virus: A Cross-Sectional Serological and Virological Study in Pigs and Humans at Zoonotic Risk within a High-Density Pig Farming Area. *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2017 [citado 20 oct 2021];64(5):1443-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tbed.12533>
33. Grierson S, Heaney J, Cheney T, Morgan D, Wyllie S, Powell L, et al. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection in Pigs at the Time of Slaughter, United Kingdom, 2013. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 [citado 20 oct 2021];21(8):1396-401. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2108.141995>
34. Andraud M, Casas M, Pavio N, Rose N. Early-life hepatitis e infection in pigs: the importance of maternally-derived antibodies. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(8):e105527.
35. Tritz SE, Khounvisith V, Pommasichan S, Ninnasopha K, Keosengthong A, Phoutana V, et al. Evidence of increased Hepatitis E virus exposure in Lao villagers with contact to ruminants. *Zoonoses Public Health* [Internet]. 2018 [citado en 12 nov 2021];65(6):690-701. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/zph.12483>
36. Salines M, Andraud M, Pellerin M, Bernard C, Grasland B, Pavio N, et al. Impact of porcine circovirus type 2 (PCV2) infection on hepatitis E virus (HEV) infection and transmission under experimental conditions. *Vet Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 15 ene 2022];234:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.05.010>
37. Salines M, Andraud M, Rose N. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review. *Vet Res* [Internet]. 2017 [citado 13 sep 2021];48(1):31. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13567-017-0436-3>
38. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* [Internet]. 2016 [citado 15 ene 2022];63(4):1145-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.28436>
39. Shu Y, Chen Y, Zhou S, Zhang S, Wan Q, Zhu C, et al. Cross-sectional Seroprevalence and Genotype of Hepatitis E Virus in Humans and Swine in a High-density Pig-farming Area in Central China. *Viol Sin* [Internet]. 2019 [citado 20 ene 2022];34(4):367-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00136-x>
40. Hoan NX, Huy PX, Sy BT, Meyer CG, Son TV, Binh MT, et al. High Hepatitis E virus (HEV) Positivity Among Domestic Pigs and Risk of HEV Infection of Individuals Occupationally Exposed to Pigs and Pork Meat in Hanoi, Vietnam. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado 11 feb 2022];6(9):ofz306. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz306>

Recibido: 10/1/2025

Aprobado: 10/02/2025

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los trabajadores de las unidades estudiadas; al Lic. R. Sinner y E. Charpentier por su ayuda técnica, así como al Dr. C.P. Muller por su contribución en la financiación del proyecto. También desean agradecer a la Dra. M. Pauly por su aporte en el diseño del cuestionario y al Dr. L. Hefe por su aporte en la regresión logística múltiple utilizando el *software* R. El estudio fue apoyado por el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri y el Ministerio de Salud Pública de Cuba; y el Instituto de Salud de Luxemburgo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses entre ellos, ni con la investigación presentada.

Contribuciones de los autores

- Conceptualización: María Caridad Montalvo Villalba
- Curación de datos: María Caridad Montalvo Villalba, Chantal J. Snoeck
- Análisis formal: María Caridad Montalvo Villalba, Licel A Rodríguez Lay, Chantal J. Snoeck

- Adquisición de fondos: Maria Caridad Montalvo Villalba, Chantal J. Snoeck, Judith Hubschen
- Investigación: Maria Caridad Montalvo Villalba, Licel A Rodriguez Lay, Chantal J. Snoeck,
- Metodologías: Marité Bello Corredor, Lirialys Nuñez Quiros, Yenisledys Martinez Montesino, Aurelie Sausy, Lirialys Nuñez Quiros
- Administración de proyecto: Maria Caridad Montalvo Villalba
- Supervisión: Maria Caridad Montalvo Villalba, Licel A Rodriguez Lay
- Validación: Maria Caridad Montalvo Villalba, Licel A Rodriguez Lay, Chantal J. Snoeck
- Visualización: Maria Caridad Montalvo Villalba, Licel A Rodriguez Lay, Lirialys Nuñez Quiros
- Redacción del borrador original: Maria Caridad Montalvo Villalba, Chantal J. Snoeck
- Redacción-revisión y edición: Maria Caridad Montalvo Villalba, Licel A Rodriguez Lay, Chantal J. Snoeck, Judith Hubschen

Financiamientos

Para la obtención de estos resultados se contó con el financiamiento del Ministerio de Salud Pública de Cuba.

Cómo citar este artículo

Perfil virológico y epidemiológico del virus de la hepatitis E en cerdos y personas expuestas profesionalmente: aportes hacia Una Salud en Cuba. Montalvo Villalba MC, Rodríguez Lay LA, Snoeck CHJ, Bello Corredor M, Nuñez Quiros L, Martínez Montesino Y et al. An Acad Cienc Cuba [Internet] 2025 [citado en día, mes y año];15(1):e2886. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/2886>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2025.

