



# HEPATITIS E

## ¿CUÁNTO CONOCEMOS DE ESTA ENFERMEDAD?

*Dra. Leiva Sersing, Lorena*

*Hospital L. C. Lagomaggiore - Mendoza*

### Introducción

La hepatitis E representa un importante problema de salud pública, que conlleva una morbimortalidad considerable. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el virus de la hepatitis E (HEV) es el agente causal de 20 millones de infecciones a nivel mundial, más de 3 millones de casos sintomáticos y 70000 muertes cada año. HEV es la causa principal de la hepatitis transmitida por vía entérica en todo el mundo, y actualmente no está limitada sólo a países con bajos estándares sanitarios<sup>1</sup> siendo altamente prevalente en países industrializados. En los últimos años ha experimentado una mayor concientización, y ahora se reconoce globalmente como una problemática de salud de gran trascendencia.

## Reseña histórica

La infección por el virus de la hepatitis E (HEV), fue descrita hace más de 60 años, cuando se registró un gran brote que tuvo lugar en Nueva Delhi, India. En aquel momento, las características clínicas y demográficas, y la presencia de anti-VHA descartaron el virus de la Hepatitis A (HAV) como ente causal, sugiriendo la presencia de un nuevo agente etiológico<sup>2</sup>. Posteriormente, en los años '80, tropas soviéticas enviadas a Afganistán desarrollaron un brote de hepatitis de causa no aclarada, detectando la presencia de un nuevo virus en heces mediante microscopía electrónica. Subsecuentemente el genoma viral pudo ser clonado y, finalmente, el agente conocido como “virus de hepatitis entérica no-A”, fue denominado virus de la Hepatitis E.

## Epidemiología

Nuestra comprensión de HEV ha cambiado completamente en los últimos años. Anteriormente, se pensaba que el HEV se limitaba a ciertos países en desarrollo y sólo había sido visto en países desarrollados a través de viajeros que ingresan desde áreas hiperendémicas, generalmente de regiones con inadecuadas condiciones sanitarias. Sin embargo, actualmente la presencia del virus en regiones de elevados ingresos es notable, considerándose el HEV como endémico, y en gran parte como una infección zoonótica, siendo los cerdos el principal reservorio del virus<sup>3</sup> ya que en ellos la infección es subclínica y no se realiza la pesquisa de infección por HEV de forma rutinaria. De acuerdo a datos recientes basados en seroprevalencia, se estima que un tercio de la población mundial ha sido infectada con HEV siendo, además, responsable del 50% de todos los brotes de enfermedad hepática aguda en áreas endémicas<sup>4</sup>. Con respecto a la situación en Latinoamérica, se han registrado oportunamente brotes de la enfermedad, dos de ellos en México. El genotipo 3 de HEV es el genotipo más frecuente en la región, identificado tanto en humanos como en porcinos<sup>5,7,15</sup>. Hace casi 10 años se realizó el primer estudio en Sudamérica que reportó la presencia de HEV-3 en aguas recreacionales y en aguas residuales, certificando la utilidad de la vigilancia ambiental para el monitoreo de cepas circulantes de virus y demostrando la circulación constante del mismo subtipo en el período estudiado<sup>14</sup>. En cuanto a las tasas de seroprevalencia en América Latina, aunque los datos son escasos, estudios recientes arrojan que es

significativamente inferior a la de Estados Unidos<sup>7</sup>, habiendo sido reportadas las mayores tasas en Nicaragua, Cuba y Chile (12%). No obstante, recientemente se ha observado que el HEV tiene amplia circulación en Uruguay y Argentina, y algunas regiones tales como Brasil, Chile, Argentina, Bolivia, Costa Rica y Uruguay, han llegado a ser consideradas zonas de alta prevalencia<sup>4</sup>. Específicamente, en nuestro país, los datos epidemiológicos son escasos y los reportes de casos de hepatitis E han sido esporádicos. En 2014, se realizó un estudio en la Provincia de Córdoba con el fin de corroborar la circulación del HEV en la región central del país, mediante la detección molecular de HEV en muestras ambientales y a través de la determinación de IgG-anti HEV en población adulta sana de la ciudad de Córdoba. Este estudio puso en evidencia que la seroprevalencia encontrada en la población fue del 4.4%, mayor que la reportada en Brasil (3.3%) pero menor que la encontrada en Cuba (10%). Sin embargo, estos estudios son difíciles de comparar debido a las diferentes poblaciones estudiadas y las diferentes pruebas de diagnóstico utilizadas. Además, se observó que la seroprevalencia obtenida de anti-HEV aumentó con la edad por lo cual, los adultos jóvenes (<30 años) serían más susceptibles a la infección por HEV<sup>15</sup>.

Los casos clínicamente significativos son bajos o infrecuentes, similares a lo observado en los países desarrollados, lo que probablemente evidencia una alta tasa de casos asintomáticos, y otros sintomáticos no reconocidos debido al acceso limitado a las pruebas de diagnóstico y a la escasa conciencia del virus que se tiene en la región<sup>5,8</sup>. Los hallazgos de IgG anti-HEV en el estudio mencionado evidencian que una parte de la población general ha presentado infecciones subclínicas<sup>15</sup>. Esta ausencia de síntomas podría explicarse por el genotipo circulante (HEV-3), que produce presentación clínica leve o asintomática, y por tanto, contribuye a la perpetuación del virus en áreas endémicas. Recientemente, en la provincia de Mendoza, se han documentado 4 casos de hepatitis E, uno de los cuales se produjo en una paciente joven en estado de gravidez, causándole un aborto en el contexto de la infección, y otro en un paciente en estado de inmunosupresión, que requirió instauración de tratamiento antiviral <sup>12</sup>.

### **Características del HEV**

El HEV pertenece a la Familia Hepeviridae, una diversa familia de virus que puede infectar a múltiples especies de mamíferos, aves y peces, aunque las principales especies consideradas reservorios con capacidad transmisible, son los cerdos, ciervos y jabalíes salvajes. Los tipos de HEV que infectan a humanos pertenecen al Género Orthohepeviridae, el cual se divide en 4 especies (A-D)<sup>3</sup>. Los casos

reportados en humanos son causados por subtipos pertenecientes a la especie A, la cual comprende 8 genotipos. Los genotipos 1 y 2 sólo infectan humanos, las infecciones que producen suelen ser autolimitadas y no se asocian con enfermedad hepática crónica<sup>1,3</sup>. Suelen ser endémicos en regiones de escasos recursos de Asia, África y Latinoamérica<sup>7,8</sup>. El genotipo 3, cuya distribución es universal, y el genotipo 4 son endémicos en especies animales como cerdos y jabalíes, y pueden causar infección en humanos a través del consumo de carne contaminada, por contacto directo u otras vías<sup>3</sup>. Los genotipos 5 y 6 han sido reportados sólo en jabalíes, y los genotipos 7 y 8 han sido identificados en camellos, aunque hasta el momento, no se han reportado casos en humanos<sup>7</sup>.

La partícula viral es una esfera que mide aproximadamente 32-34 nm de diámetro<sup>2</sup>. El virus de la hepatitis E puede presentarse como un virus no envuelto, donde la cubierta de la cápside interactúa con el entorno circundante, o como un virus casi envuelto, donde la cápside está recubierta con una membrana exosomal. Ambas formas virales son infecciosas, aunque el virus no envuelto presenta una virulencia 10 veces mayor. Los ácidos nucleicos virales están revestidos por una cápside y eventualmente recubiertos por una membrana cuya función es proteger al genoma viral de un potencial daño ocasionado por el entorno circundante, y que además facilita la unión del virus y la entrada en las células del huésped. Por lo tanto, la membrana debe ser lo suficientemente estable como para proteger al genoma viral, pero lo suficientemente lábil para sufrir un cambio conformacional al contactar a la célula huésped y promover su entrada<sup>6</sup>. El genoma viral consiste en una molécula de ARN de cadena positiva, cuyo tamaño es de 7,2 kb, la cual codifica tres marcos de lectura abierta denominados ORF por su sigla en inglés (ORFs, Open Reading Frames). ORF1 codifica un dominio funcional involucrado en la replicación del genoma viral. ORF2 codifica la cápside viral, y ORF3 interviene en la generación de una proteína involucrada en la liberación de partículas virales dentro de las células infectadas<sup>1,2,3</sup>.

### **Transmisión del virus**

El HEV se excreta en las heces de personas infectadas y se transmite por las siguientes vías: 1) fecal-oral, proveniente de la contaminación del agua potable; 2) ingestión de alimentos procedentes de animales infectados; 3) zoonosis, debido a la exposición a fluidos corporales de animales infectados; 4) transfusión de hemoderivados contaminados, 5) transmisión vertical (materno-fetal); y 6) trasplantes con injertos infectados con HEV<sup>9</sup>. La principal vía de transmisión es por vía fecal-oral. Por tanto, los

brotes epidémicos de hepatitis E han tenido estrecha relación con la ingestión de aguas contaminadas, y suelen ser causados por los genotipos 1 y 2, como se ha descrito previamente. Existen formas autóctonas de hepatitis E endémica, causadas principalmente por los genotipos 3 y 4, que se consideran zoonóticas, y se transmiten principalmente a partir de cerdos portadores del virus, capaces de infectar al humano como huésped accidental. El HEV puede ser inactivado al exponerlo a una temperatura de 71° durante 20 minutos. Por lo tanto, cuando la transmisión ocurre tras la ingesta de productos de origen animal suele deberse a que el proceso de cocción de los mismos ha sido insuficiente<sup>7</sup>.

### Patogénesis

El HEV tiene tropismo hepático. Sin embargo, HEV RNA ha sido detectado en intestino delgado, colon, nódulos linfáticos, placenta, células endoteliales de la microvasculatura y a nivel neuronal<sup>7,9</sup>. Luego de ingresar al hepatocito, se acumula en la bilis, alcanza el intestino a través de la circulación entero-hepática y, por lo tanto, puede ser encontrado en heces aproximadamente dos semanas después de la infección. En el mismo período, los anticuerpos específicos pueden ser encontrados en sangre. No obstante, se ha reportado que el HEV puede ser encontrado en sangre o heces hasta 16 semanas luego de la infección, aunque los mecanismos que lo originan se desconocen. Incluso, la persistencia prolongada del virus en individuos asintomáticos constituye un reservorio durante un estadio inter-epidémico, perpetuando la aparición de infecciones esporádicas<sup>5,7</sup>.

### Presentación clínica

El curso y la presentación clínica de la hepatitis E es variable. Debido a que los mecanismos que producen las manifestaciones sólo se comprenden parcialmente, se cree que existen factores virales (genotipo y dosis del inóculo) así como variables del huésped (enfermedad hepática previa, embarazo y distintos polimorfismos genéticos) que determinan el curso de la infección<sup>9</sup>. Independientemente del genotipo, en la mayoría de los casos, la hepatitis E causa una enfermedad asintomática que, en los casos en los que es clínicamente aparente, presenta un curso autolimitado, que puede durar desde unos pocos días hasta semanas<sup>1,3</sup>. El diagnóstico diferencial, durante una infección aguda, comprende otras hepatitis virales (HBV, HAV, HCV, CMV, EBV), injuria hepática inducida por drogas y hepatitis autoinmune, entre otras.

### ***Hepatitis E aguda***

La hepatitis E aguda se manifiesta típicamente 2 a 6 semanas después de la infección con síntomas tales como náuseas y vómitos, malestar o letargo, dolor abdominal, hiporexia, fiebre e ictericia<sup>1,7</sup>. La ictericia ocurre en aproximadamente el 40 – 75 % de los casos sintomáticos, y puede durar desde pocos días hasta semanas. Algunos pacientes presentan enfermedad colestásica prolongada, desarrollando en ciertos casos una lesión hepática grave que se manifiesta como insuficiencia hepática subaguda o aguda (o fulminante)<sup>3</sup>. El curso clínico varía según se desarrolle en áreas epidémicas o endémicas y, por ende, según el genotipo implicado en la infección. En áreas epidémicas, la mayoría de los casos se presentan con ictericia de aparición aguda y autolimitada, con resolución espontánea, y aclaramiento viral dentro de los 30 a 90 días. Por otra parte, puede presentarse una infección asintomática en pacientes con hepatopatía crónica previa, lo que conlleva mal pronóstico, e incluso manifestarse en forma concurrente a la presentación de otras enfermedades hepáticas de origen autoinmune, dificultando su diagnóstico. En esos casos, la enfermedad crónica subyacente suele ser desconocida y el diagnóstico sólo se hace cuando la hepatitis E se solapa. En regiones de baja endemicidad, la mayoría de los casos se reconocen durante la investigación de hepatitis de causa no aclarada, y suelen ser esporádicas<sup>1,7,9</sup>. La infección presenta características diferentes a la ocurrida en regiones epidémicas, como afección predominante en pacientes de sexo masculino, mayor edad, menor gravedad durante el embarazo y mayor asociación con enfermedades hepáticas subyacentes. Las infecciones suelen ser causadas por los genotipos 3 y 4, y pueden ser subclínicas en jóvenes e individuos sanos. Cabe mencionar que las embarazadas presentan un curso clínico que reviste mayor gravedad, ya que la infección por HEV – Genotipo 1 durante el embarazo puede presentar un curso clínico severo, con elevada morbilidad materna, fetal y neonatal<sup>1,9,13</sup>.

### ***Hepatitis E crónica***

Se define como la presencia de HEV RNA durante al menos tres meses. Los casos de infección crónica son causados principalmente por el genotipo 3, y en menor medida por el genotipo 4, y se han reportado en personas inmunodeprimidas, con enfermedad hepática crónica, trasplante de órganos o

portadores de VIH <sup>1,7,9</sup>, lo que confiere un riesgo significativo para el desarrollo de fibrosis, cirrosis y pérdida del injerto, como así también puede llevar a la muerte del paciente. No obstante, en determinados casos, los pacientes con hepatitis E Crónica, pueden presentar un curso asintomático, o con discreta alteración del hepatograma así como de las pruebas de función hepática <sup>1</sup>.

### **Manifestaciones extrahepáticas de la Hepatitis E**

Numerosas manifestaciones extrahepáticas, tales como desórdenes neurológicos, injuria renal o alteraciones hematológicas, han sido reportadas en probable asociación a hepatitis E aguda o crónica. Aunque la causalidad de las manifestaciones extrahepáticas por HEV es incierta, la asociación temporal entre la infección por HEV y éstas, asociado a la exclusión de otras posibles etiologías, sugieren que HEV puede ser el agente responsable. Inclusive, estas manifestaciones pueden eclipsar la afectación hepática y retrasar la sospecha de hepatitis E como causa subyacente<sup>10</sup>. Dentro de las manifestaciones neurológicas, se describió asociación con Síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia neurálgica, encefalitis, meningoencefalitis y mielitis, así como encefalopatía atáxica. La fisiopatología de los trastornos neurológicos asociados al HEV es incierta, aunque se cree que podría ser inmunomediada, o debido al neurotropismo del virus. Dentro de los trastornos hematológicos, se ha reportado trombocitopenia, probablemente de etiología inmune, y diferentes patrones de anemia (anemia hemolítica -causada en el contexto de deficiencia de glucosa -6 fosfato deshidrogenasa durante la infección por HEV- y anemia aplásica). Sin embargo, el número de casos publicados es escaso, y la relación causal entre la infección por HEV y la anemia es difícil de establecer<sup>10,11</sup>. Se han informado casos de crioglobulinemia y glomerulonefritis membranosa en casos agudos de Infección por HEV. Otras manifestaciones extrahepáticas son pancreatitis autoinmune, gammapatía monoclonal de causa no aclarada, Púrpura de Schoenlein–Henoch, tiroiditis, miocarditis y Miastenia Gravis<sup>11</sup>.

### **Diagnóstico**

El período de incubación para la hepatitis E es de 15 a 60 días. Aproximadamente 3 semanas luego de contraer la infección, el HEV RNA es detectado en suero y materia fecal, extendiéndose el período de viremia durante un lapso de 3 a 6 semanas, y con eliminación del virus en heces aproximadamente por 4 a 6 semanas<sup>3</sup>. La aparición del HEV RNA ocurre previamente a la aparición de

los síntomas. Alrededor del tiempo de inicio de la clínica, los marcadores bioquímicos se elevan y aparecen los anticuerpos, siendo los AcHEV IgM de corta duración (generalmente no más de tres o cuatro meses, pero puede persistir hasta por un año), seguidos poco después por los anticuerpos de tipo IgG cuya respuesta es más prolongada<sup>5</sup>. La detección de RNA del HEV en sangre o heces es indicativa de infección por HEV. En pacientes inmunosuprimidos con hepatitis E crónica, los anticuerpos anti-HEV a menudo son indetectables, y en tales casos los métodos de amplificación de ácidos nucleicos – entre ellos la PCR HEV- son el único método confiable de diagnóstico. En tales casos, las pruebas de carga viral se utilizan para evaluar la respuesta de los pacientes a la modificación del tratamiento farmacológico inmunosupresor o terapia antiviral, así como para identificar las infecciones recurrentes.

## Tratamiento

La infección aguda por HEV usualmente no requiere tratamiento, ya que el aclaramiento viral se produce espontáneamente. No obstante, algunos pacientes pueden progresar a fallo hepático, por lo que se plantea si la descompensación hepática puede ser evitada con el tratamiento antiviral. La terapia con rivabirina se ha asociado con una rápida normalización de las enzimas hepáticas y la eliminación de RNA HEV<sup>3</sup>. Con respecto a los corticoides, han sido utilizados en algunos casos de fallo hepático agudo, con normalización de los parámetros de función hepática. No obstante, no existe evidencia insuficiente para recomendar su uso en infección aguda por HEV. La monoterapia con rivabirina, ha sido estudiada en pacientes trasplantados con infección crónica por HEV, observando en series muy pequeñas, una respuesta virológica sostenida luego de un curso de tratamiento durante 3 meses. No obstante, el tiempo óptimo de tratamiento no está bien establecido. En pacientes inmunosuprimidos (desórdenes hematológicos, HIV), una terapia con PEG Interferón, Rivabirina, o la combinación de ambas, podría resultar efectiva<sup>3</sup>. En el marco de la prevención, una vacuna contra HEV, fue aprobada en China en 2011. Esta vacuna demostró una eficacia del 97% para prevenir episodios de hepatitis aguda sintomática. Sin embargo, estudios nuevos serán necesarios para determinar la duración de la protección, necesidad de refuerzo, seguridad e inmunogenicidad en grupos específicos (mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad hepática crónica), eficacia en zonas endémicas frente a los genotipos 1 y 2, así como prevención y alivio de los síntomas después de la exposición a HEV.

## Conclusión

La infección por HEV es una causa importante de hepatitis viral aguda ampliamente distribuida a nivel mundial. Sin embargo, el conocimiento sobre la epidemiología en nuestra región es limitado, lo que representa una subestimación de la verdadera carga de la enfermedad. No todos los casos son detectados, debido a que no existe una sospecha clínica oportuna, o debido a la falta de disponibilidad de métodos diagnósticos de mayor sensibilidad y especificidad. Es fundamental incrementar nuestro conocimiento sobre la hepatitis E así como familiarizarse con las herramientas de diagnóstico, lo que nos permitirá llegar al diagnóstico de forma confiable y oportuna.

## Referencias

- 1) Lenggenger, D., Weber, A. Hepatitis E Virus and the Liver. Clinical Settings and Liver Pathology. Gastroenterol Clin N Am 46 (2017) 393–407.
- 2) Rodríguez-Frias, R.; Jardi, R.; Butib, M. Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(10):624–634
- 3) Dalton, HR, Kamar,N,, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. Journal of Hepatology (2018) vol. 68 1256–1271
- 4) Fierro, N.; Realpe, M.; Panduro, A.; et al. Hepatitis E virus: An ancient hidden enemy in Latin America. World J Gastroenterol. (2016) 2271–2283.
- 5) Pisano, B.; Martinez-Wassaf, M., et al. Hepatitis E virus in South America: The current scenario. Liver International. (2018);38:1536–1546.
- 6) Himmelsbach, K., Bender, D., Hildt, E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. Emerging Microbes & Infections (2018) 7:196
- 7) NImgaonkar, J.; Ding, Q., Schwartz, R.; Ploss, A Hepatitis E virus: advances and challenges. Gastroenterology and hepatology.(2018) 15. 96:106
- 8) Sarmiento Silva, RE; Arenas Huertero, F. Hepatitis E in Latin America. Annals of Hepatology. (2019) Article in press.

- 9) Arrais Guerra, J.; Kampa,K.; et al. Hepatitis E: A Literature Review. Journal of Clinical and Translational Hepatology (2017) vol. 5 | 376–383
- 10) Bazerbachi, F.; Haffar, S., Lake, J. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literatura. Gastroenterology Report, 4(1), 2016, 1–15
- 11) Kamar, N., Marion, O., Abravanel, F., et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. Liver Int. (2016); 36: 467–472
- 12) Bussetti, B.; Jorge, O., et al. Hepatitis E: ¿un virus infrecuente o un agente infrecuentemente pensado? Comunicación libre – Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva. Gastro Rosario 2017.
- 13) Pérez-Gracia, M.; Suay-García, M.; Mateos-Lindemann, M. Hepatitis E and pregnancy: current state. Rev Med Virol. (2017).
- 14) Martínez W, M. Estudio de la circulación del virus de la hepatitis E (HEV) en Córdoba, Argentina: aspectos epidemiológicos, zoonóticos y ambientales. Tesis doctorales. Vol. 2 Núm. 4 (2017)
- 15) Martínez Wassaf, M; Pisano, B.; et al. First detection of hepatitis E virus in Central Argentina: Environmental and serological survey. Journal of Clinical Virology (2014).

**Autora Revisión: HEPATITIS E ¿CUÁNTO CONOCEMOS DE ESTA ENFERMEDAD?**



**Dra. Lorena Leiva Sersing**

- Especialista en Gastroenterología  
Servicio de Gastroenterología. Hospital L. C. Lagomaggiore - Mendoza

*Esta revisión es en agradecimiento a la beca otorgada por FAGE para el CURSO BIENAL DE  
HEPATOLOGÍA AAEEH CICLO 2019-2020.*