

ARTÍCULO INVITADO

Hepatitis E: una zoonosis emergente de creciente impacto en la salud.



Dra. Victoria Mainardi, PhD. Santiago Mirazo, Dra. Solange Gerona.

Julio 2018



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Hepatitis E: una zoonosis emergente de creciente impacto en la salud.



Dra. Victoria Mainardi¹, PhD. Santiago Mirazo², Dra. Solange Gerona¹.

¹ Programa Nacional de Trasplante Hepático. Servicio de Enfermedades Hepáticas.
Unidad Docente Asistencial Centro Nacional Hepato-Bilio-Pancreático.
Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo, Uruguay.

² Asistente DT. Sección Virología. Facultad de Ciencias, UdelaR. Montevideo, Uruguay

¿Cuál es la importancia del tema?

La infección por el virus de hepatitis E (VHE) es una causa significativa de morbi-mortalidad y representa un problema creciente de salud mundial. La comprensión de la hepatitis E ha cambiado sustancialmente durante la última década. Previamente se creía que estaba limitada a países en vía de desarrollo con malas condiciones sanitarias, en África y Asia, donde se presentaba como grandes brotes epidémicos, de transmisión fecal-oral, por consumo de agua contaminada por excretas. Actualmente se sabe que la hepatitis E es una zoonosis endémica en la mayoría de los países desarrollados, siendo el cerdo doméstico y el jabalí los principales reservorios del virus. En estas regiones, la transmisión zoonótica por consumo de productos derivados porcinos poco cocidos es la principal vía de infección en humanos. De hecho, el VHE es la causa más frecuente de hepatitis viral en la mayoría de los países europeos, y existe un número de casos creciente en Estados Unidos y Latinoamérica. No está claro si esto se debe a un aumento real de los casos o a un aumento en la detección y posterior notificación.

¿A que se deben los distintos perfiles de transmisión? ¿La evolución clínica también varía?

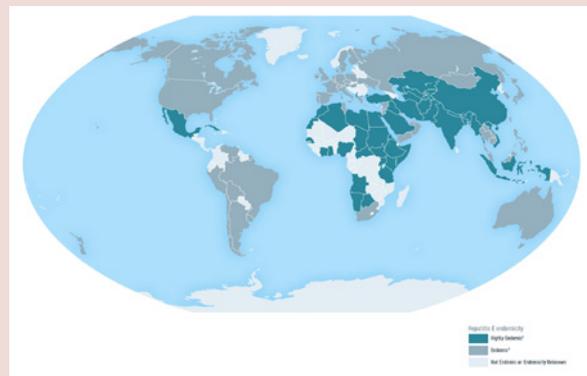
Los distintos perfiles de transmisión se deben a los distintos genotipos del VHE. La distribución de la hepatitis E se ve en la Figura 1 y los dos patrones epidemiológicos se describen en la Tabla 1.

Zonas hiperendémicas. Los genotipos 1 y 2 son los que circulan en los países en vías de desarrollo de Asia y África, se transmiten en forma fecal-oral, asociado a malas condiciones sanitarias, por consumo de agua contaminada por excretas. La transmisión directa de persona a persona y la materno-fetal también han sido descritas. Se presenta como brotes de hepatitis aguda generalmente autolimitada, pero puede determinar falla hepática aguda, con mayores tasas de mortalidad en pacientes

inmunocomprometidos y embarazadas (de hasta 30%).

Zonas endémicas. Los genotipos 3 y 4 circulan en los países desarrollados de Europa y Estados Unidos. Latinoamérica (excepto México) tiene un perfil similar, con predominancia del genotipo 3. Estos genotipos además del ser humano infectan a cerdos, jabalíes y ciervos; los humanos se contagian mediante el consumo de derivados contaminados de los mismos (que contengan vísceras como hígado y riñón) poco cocidos, constituyendo una zoonosis. También se ha documentado la transmisión por consumo de mariscos. Otras vías de transmisión descritas es a través de la transfusión de hemoderivados y trasplante de órganos sólidos/hematopoyéticos. En la mayoría de los casos se presenta como hepatitis aguda asintomática y autolimitada, pero puede determinar falla hepática fulminante, sobre todo en pacientes portadores de hepatopatía previa. Además de presentarse como hepatitis aguda, se ha visto que en pacientes inmunocomprometidos, como trasplantados, pacientes con enfermedades hemato-oncológicas y portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), puede determinar hepatitis crónica, con la potencial evolución

Figura 1. Distribución mundial de la hepatitis E. Tomado del Yellow book, Center for Disease Control and Prevention.



1. Hiperendémicos: Definido por la presencia de brotes de transmisión por agua o hepatitis E confirmada en $\geq 25\%$ de los casos esporádicos de hepatitis no-A no B.

2. Endémicos: Definido por hepatitis E confirmada en $< 25\%$ de los casos esporádicos de hepatitis no-A no B.

Tabla 1. Patrones clínico-epidemiológicos de acuerdo a los genotipos

Genotipo	1 y 2	3 y 4
Distribución	Asia, África, México	Europa, Estados Unidos, Latinoamérica
Modo de transmisión	Fecal-Oral a través de agua contaminada por excretas	Zoonótica por consumo de derivados poco cocidos de cerdos, jabalíes y venado
Patrón de transmisión	Brotes	Casos esporádicos
Hepatitis icterica	Frecuente	Poco frecuente
Edad predominante	Jóvenes	Adultos
Sexo predominante	M=H	Mayor en hombres
Mortalidad	Mayor en embarazadas	Mayor en edad avanzada
Infección Crónica	No	Sí en inmunosuprimidos

a cirrosis, trasplante hepático y/o muerte. Los pacientes trasplantados hepáticos son un subgrupo especialmente susceptible al desarrollo de hepatitis crónica con una rápida progresión de la fibrosis, desarrollo de cirrosis y posibilidad de pérdida del injerto. También puede determinar severas manifestaciones extrahepáticas, fundamentalmente neurológicas (Guillain-Barré, neuralgia amiotrófica, mielitis, meningoencefalitis) y renales (glomerulopatía), entre otras.

¿Cuándo debemos sospechar infección por el VHE?

- En pacientes con hepatitis aguda de etiología no aclarada, incluidos aquellos con sospecha de hepatitis inducida por drogas.
- En pacientes inmunosuprimidos con elevación asintomática de las transaminasas, hepatitis crónica y/o cirrosis de etiología no aclarada.
- Pacientes con manifestaciones neurológicas o renales antes descriptas.

¿Cómo se hace el diagnóstico?

El anti-VHE IgM es el marcador serológico de infección aguda, y se detecta desde el inicio de los síntomas hasta 8 semanas pos-

teriores declinando luego rápidamente, no detectándose generalmente luego de los 3 meses. El anti-VHE IgG se mantiene elevado generalmente durante el primer año de la infección aguda pudiendo perderse posteriormente. La detección de IgG aislado es marcador de infección pasada. El ARN de VHE se detecta desde la fase de incubación hasta 3 semanas desde el inicio de los síntomas, la excreción en materia fecal se prolonga por 3 semanas más.

El diagnóstico de hepatitis E es dificultoso ya que las técnicas serológicas comerciales disponibles para detección de anticuerpos son altamente variables en su *performance* y tanto su sensibilidad como su especificidad son limitadas. Por esto la recomendación actual de las guías internacionales es la de realizar serología junto con metodologías moleculares (detección de ARN viral mediante técnicas de PCR) en sangre y materia fecal.

¿Cómo es el seguimiento y tratamiento?

Como toda hepatitis aguda, debemos clasificar la severidad de la misma mediante el tiempo de protombina (TP). La mayoría de los pacientes no presentan compromiso de la función hepática y pueden ser seguidos en forma ambulatoria, clínicamente y con hepatograma y TP. Los pacientes que

se presentan con hepatitis aguda grave (TP<50%) deben ser internados para su seguimiento, y los pacientes que presenten falla hepática aguda (TP<50% mas encefalopatía) deben ser derivados al Programa de Trasplante Hepático.

En caso de pacientes inmunocomprometidos, en que puede evolucionar a la cronicidad, además de ser seguidos con hepatograma debe monitorearse con PCR con carga viral en sangre y materia fecal. La hepatitis se define como crónica ante la persistencia del ARN viral en sangre por mas de 3 meses.

El tratamiento de la hepatitis aguda es exclusivamente sintomático. Solamente en caso de falla hepática fulminante puede considerarse el tratamiento antiviral con ribavirina, con dos potenciales beneficios: la posible mejoría de la falla, y disminuir la probabilidad de reinfección del injerto en caso de requerir trasplante hepático. En el caso de falla hepática fulminante en pacientes embarazadas no hay datos actualmente para apoyar su uso.

En caso de hepatitis crónica, el primer escalón terapéutico consiste en disminuir la inmunosupresión en caso de que sea posible, con lo que se logra el *clearance* viral en un tercio de los pacientes. En caso de no lograr la eliminación viral, el tratamiento con ribavirina por 12 semanas esta indicado. De persistir ARN viral en sangre y materia fecal a las 12 semanas, el tratamiento puede prolongarse por un total de 24 semanas. En los trasplantados hepáticos que no respondan a ribavirina, puede considerarse el tratamiento con interferon pegilado por 12 semanas. Datos *in vitro* sugieren que el sofosbuvir es capaz de inhibir la replicación del VHE, no existiendo aun recomendaciones respecto a este fármaco.

El tratamiento antiviral podría considerarse en caso de manifestaciones extrahepáticas.

¿Cuál es la situación en Uruguay?

En Uruguay, desde la identificación de los primeros pacientes infectados con HEV

en el 2009, el número de casos ha ido en constante crecimiento, que se ha sumado a un aumento de la seroprevalencia en población donante del 1.3 al 10% en 20 años. El genotipo predominante es el 3, pero también se ha identificado un caso por genotipo 1. La presentación clínica ha sido de hepatitis aguda autolimitada en la mayoría de los casos, se reportaron dos casos de falla hepática fulminante, uno con recuperación ad integrum y el otro que requirió trasplante, y hepatitis crónica en trasplantados hepáticos. Se reportó un caso probable de encefalitis. No se han reconocido casos mortales hasta el momento.

Respecto al estudio de las fuentes potenciales de transmisión, el reciente relevamiento de VHE en cerdos de granja evidenció una seroprevalencia de IgG-VHE de 46,8%; y en hígados de cerdos obtenidos de mataderos de la zona sur de Uruguay se ha evidenciado que el 16.6% de las muestras destinadas a comercialización o manufactura de productos están contaminadas con VHE por PCR, genotipo 3. A su vez, un estudio realizado en jabalíes mostró que el 15% de los animales presentaron evidencias de infección por VHE. En conjunto, estos datos sugieren fuertemente que el riesgo de trasmisión zoonótica del virus desde reservorios animales es muy elevado.

Por otra parte, se ha detectado recientemente la circulación de VHE genotipo 1 en matrices acuáticas (aguas residuales y cañadas peridomiciliarias) del Departamento de Canelones.

¿Cómo prevenir la hepatitis E?

Medidas generales: Adecuado lavado de manos después de ir al baño, antes de comer, y antes de manipular alimentos. Consumir agua de origen seguro.

Se recomienda no consumir derivados porcinos que contengan vísceras sin cocción o cocción inadecuada y mariscos bivalvos (mejillón, almeja) a la población inmunodeprimida.

La única vacuna aprobada para la preven-

ción de la infección está disponible únicamente en China, diseñada para proteger contra el genotipo 1, si bien confiere protección cruzada para el resto de los genotipos.

El testeo o tamizaje de bancos de sangre y donantes no está pautado, y las guías refieren que debe realizarse de acuerdo al contexto epidemiológico y a los estudios de costo-efectividad en cada país. No se realiza en nuestro país de rutina.

La reciente creciente incidencia de la hepatitis E en nuestro país ha despertado la preocupación de las autoridades sanitarias nacionales, si bien aún no se han implementado en forma sistemática políticas específicas en sanidad humana y animal tendientes a prevenir o mitigar el impacto de la infección por VHE en la población.

Bibliografía

1. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018-68(6):1256-1271.
2. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014- 61: 1418–1429.
3. Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Van der Eijk AA. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol* 2017-66:1082–1095.
4. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopetb J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014-27:116-138.
5. Mirazo S, Gardinali N, D`Albora C, Verger L, Ottonelli F, Ramos N, et al. Serological and virological survey of hepatitis E virus (HEV) in animal reservoirs from Uruguay reveals elevated prevalences and a very close phylogenetic relationship between swine and human strains. *Vet Microbiol* 2017-213:21-27.
6. Mainardi V, Mirazo S, Valverde M, Ardao G, Arbiza J, Gerona S. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus de la hepatitis e en Uruguay. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2017-47(1):24.
7. Perendones M, Graña D, Gonzalez S, Botta C. Virus hepatitis E: presentación hepática y encefálica. *Rev Urug Med Interna* 2017 (2): 58-62.
8. Mirazo S, Mir D, Bello G, Ramos N, Musto H, Arbiza J. New insights into the hepatitis E virus genotype 3 phylodynamics and evolutionary history. *Infect Genet Evol.* 2016-43:267-273.
9. Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis and management of hepatitis E: an update. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2014-6: 45-59.
10. Mirazo S, Mainardi V, Ramos N, Rocca A, Gerona S, Arbiza J. Indigenous Hepatitis E virus genotype 1 infection in Uruguay. *Emerging Infectious Diseases* 2014-20(1): 171-173.
11. Mainardi V, Ardao G, Mirazo S, D`Albora C, Galbisso R, Arbiza J, Gerona S. Primer caso de falla hepática por el virus de la hepatitis E en Uruguay. *Archivos de Medicina Interna* 2014-36(3):111-114.
12. Mainardi V, Mirazo S, Rocca A, Valverde M, Scalone P, Ramos N et al. Clinical and epidemiological characteristics of Hepatitis E in Uruguay: current status. *Annals of Hepatology* 2014-13(5):638.
13. Mirazo S, Ramos N, Russi JC, Arbiza J. Genetic heterogeneity and subtyping of human Hepatitis E virus isolates from Uruguay. *Virus Res* 2013-173(2): 364-370.
14. Mirazo S, Ramos N, Arbiza J. Molecular epidemiology of Hepatitis E virus in South America: current status. *Virus Review and Research* 2012.
15. Mirazo S, Ramos N, Russi JC, Gagliano G, Arbiza J. Detection and molecular characterization of sporadic cases of acute human Hepatitis E infection in Uruguay. *Arch Virol* 2011-156(8): 1451-1454.
16. Cruells MR, Mescia G, Gaibisso R, Ramírez M, Gutiérrez M, Kohen S et al. Epidemiological study of hepatitis A and E viruses in different populations in Uruguay. *Gastroenterol Hepatol* 1997-20(6):295-298.
17. Bangueses MF, Viera C, Abin J, Curbelo J. Prevalence of hepatitis e virus among hemocentro's blood donors. Presentado en ISBT Congress. Toronto, Canada. 2 -6 Junio 2018.