

## Actualizaciones

## Hepatitis E

Fernando Sierra

La hepatitis viral es una de las enfermedades más viejas del hombre y así aparece en los textos babilónicos y en los escritos hipocráticos. Observaciones epidemiológicas y estudios experimentales iniciales confirman la existencia de dos formas de la enfermedad producidas por diferentes agentes etiológicos. La primera forma se denominó hepatitis A, tenía período de incubación de tres a cinco semanas y se transmitía por la vía oral-fecal. La segunda forma se denominó hepatitis B, tenía un período de incubación de tres a seis meses y se transmitía por la vía parenteral. La aplicación de pruebas serológicas específicas para diagnosticar estos dos agentes virales rápidamente demostró que existían otras hepatitis virales no producidas por estos dos agentes que se denominaron hepatitis NoA, NoB. También se encontró que otro agente, el virus Delta, podía complicar algunas infecciones agudas o crónicas producidas por el virus B. En los últimos cinco años la investigación clínica sobre las hepatitis NoA, NoB han logrado identificar dos de los tres potenciales agentes causantes de esta forma de hepatitis. Uno de ellos, denominado virus de la hepatitis C, que es la principal causa de hepatitis postransfusional, se ha podido aislar y clonar recientemente. El otro agente denominado virus E por sus características epidemiológicas endémicas y de transmisión enteral, fue la causa principal de la hepatitis que causó varios brotes epidémicos en la década de los 50 en la India y en Rusia y que se ha identificado como el agen-

te causal de hepatitis en México y en algunos países de América Central. Este virus pertenece a la familia calicivirus, está constituido por una cadena simple de RNA, se transmite por la vía oral-fecal, tiene un período de incubación de 20 a 40 días e induce una enfermedad clínica similar a la producida por el virus de la hepatitis A, siendo más letal en mujeres embarazadas y no produce complicaciones crónicas. El descubrimiento de este agente facilitará diseñar estrategias de sanidad y vacunación, que permitan controlar cabalmente la presencia de un virus capaz de generar brotes epidémicos responsables de muchas muertes.

## INTRODUCCION

En los últimos años se han alcanzado logros trascendentales en el campo de la virología y la hepatología. El descubrimiento de dos de los tres agentes responsables de las hepatitis NoA-NoB ha marcado un avance trascendental que permitirá disminuir notoriamente la hepatitis postransfusional y sus temibles consecuencias.

Me propongo en esta revisión actualizar los hallazgos más recientes sobre la forma epidémica de la hepatitis NoA-NoB denominada actualmente hepatitis E; haciendo énfasis en sus características epidemiológicas, serológicas y clínicas. Esta ancestral forma de hepatitis recientemente fue responsable de brotes epidémicos de hepatitis en adultos jóvenes en Sur América, Europa oriental y norte de Africa.

## Historia

En Grecia y Roma se conocieron brotes epidémicos de ictericia, pero sólo hasta hace muy pocos años fue establecida la etiología viral de la hepatitis. Antes de poseer pruebas de laboratorio específicas, fue difícil distinguir entre la "hepatitis in-

Dr. Fernando Sierra Arango: Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia; Profesor de Medicina Interna y Gastroenterología, CES (Instituto de Ciencias de la Salud); Gastroenterólogo, Clínica León XIII, ISS, Antioquia.

Solicitud de separatas al Dr. Sierra.

fecciosa" de transmisión por contacto casual y la "hepatitis sérica", la cual se podía transmitir vía intravenosa por sangre infectada. Los términos de hepatitis A para la "hepatitis infecciosa" y de hepatitis B para la "hepatitis sérica" fueron adoptados a comienzos de la década de los 70 cuando los dos agentes virales responsables fueron aislados e identificados. El virus de la hepatitis A (VHA) está constituido por una cadena simple de RNA, clasificado como enterovirus tipo 72 y miembro de la familia *Picornaviridae*, el virus de la hepatitis B (VHB) está constituido por una doble cadena circular de DNA y es miembro de la familia *Hepadnaviridae* (1,2).

Otros agentes con diferencias virológicas e inmunológicas se han descrito desde entonces, incluyendo el agente Delta, factor causal de la hepatitis D (VHD), el cual es un agente defectuoso, constituido por una cadena circular de RNA y que requiere de la presencia concomitante de un hepadnavirus, más comúnmente el virus de la hepatitis B, para su replicación y expresión (3). Los estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que existe más de un agente infeccioso responsable de la hepatitis NoA-NoB (HNoA-NoB), llamada así por la ausencia de marcadores serológicos para los virus A o B, en casos diagnosticados clínicamente como hepatitis. Uno de esos agentes asociado a la transmisión parenteral de H NoA-NoB ha sido recientemente clasificado como hepatitis C (VHC) (4), el cual posee una cadena simple de RNA de 10.000 nucleótidos y es estructuralmente similar al grupo de virus conocidos como *flaviviruses*(4). La otra forma de H NoA-NoB que se transmite enteralmente y que fue conocida previamente como epidémica o transmitida por contaminación del agua es ahora conocida como hepatitis E (HE) (5).

Dos informes aparecieron en 1980 del nuevo tipo de hepatitis viral asociado a epidemias (6,7). Esta nueva hepatitis ha sido informada en la India desde 1955 como la causa de las epidemias inducidas por agua contaminada y que se creía anteriormente eran causadas por el virus de la hepatitis A; sin embargo, el suero de los pacientes comprometidos en estas epidemias fue investigado para

anticuerpos contra VHA, encontrándose que todos fueron positivos para el anticuerpo total, pero negativos para el anticuerpo tipo IgM, lo que significaba que esta población había tenido contacto con el virus A anteriormente y no era este el agente causal del episodio estudiado (6).

Este tipo de hepatitis fue transmitida exitosamente en 1983 a un voluntario de Moscú (8), que tenía anticuerpos IgG contra VHA y por consiguiente era inmune a la infección por este virus. Después de 36 días de haber ingerido una suspensión de materia fecal obtenida en la fase aguda de pacientes involucrados en la epidemia de Tashkent, el voluntario desarrolló los signos y síntomas típicos de la hepatitis aguda; además, entre los días 28 y 45 de la ingestión se aislaron de la materia fecal de este paciente, partículas virales de 27 a 30 nm (8). Este estudio proveyó la primera evidencia directa de la transmisibilidad de la hepatitis NoA-NoB epidémica y la primera visualización del agente causal. Posteriormente, partículas similares fueron detectadas en algunos casos de hepatitis informados en otros países (9) y en el momento se poseen estudios seroepidemiológicos de la infección por este agente que se discutirán posteriormente.

### Epidemiología

El virus de la hepatitis E es endémico en Asia, Africa y América y es una causa importante de hepatitis clínica en regiones donde ésta es endémica (10). La distribución geográfica tan variada de la hepatitis NoA-NoB entérica (HNA-NBE) ha estimulado la inquietud de si es una enfermedad nueva o que ha llegado a ser más prevalente por los cambios demográficos. Sin embargo, la HNA-NBE es probablemente una enfermedad ancestral que desapareció de los países desarrollados en el último siglo. Esta conclusión resulta del análisis de numerosos informes sobre hepatitis viral presentados en Europa (10). Tales hepatitis tuvieron la característica epidemiológica de la HNA-NBE. La presunción de que estas hepatitis fueron causadas por el VHA es falsa, ya que estudios seroepidemiológicos muestran que virtualmente 100% de la población en esos países, en ese momento en vía

Tabla 1. Epidemiología cambiante de la infección por el VHA en diferentes regiones geográficas.

Región	Porcentaje positividad para anti VHA		
	90%	50%	10%
Suecia	1905	1916	1943
Australia	1923	1944	1974
Alemania	1925	1940	1950
Okinawa	1941	1952	1958
Italia	1946	1966	1974

Modificado de Purcell RH. Progress in Liver Diseases 1990; 497- 504

de desarrollo, fueron infectados con el VHA antes de 1900 (Tabla 1).

La epidemia más grande de HNA-NBE ocurrió entre diciembre de 1955 y enero de 1956 en Nueva Delhi, India (11). Durante esta epidemia se presentaron 29.000 casos de ictericia subsecuentes a una contaminación por materia fecal en el acueducto de la ciudad. La naturaleza unimodal de la curva epidémica de la enfermedad fue altamente indicativo de una fuente común de transmisión. La epidemia fue inicialmente atribuida al VHA, sin embargo, algunos hechos epidemiológicos fueron inusuales a la infección causada por este virus. Entre ellos tenemos: período de incubación mayor (40 días de promedio), mayor compromiso de los adultos (2.9% en el grupo de edad de 15 a 39 años, comparado con 1.2% en el grupo de menores de 14 años) y una mortalidad inusualmente alta en mujeres embarazadas (10 a 20%) (12). Investigaciones más recientes de hepatitis epidémica en el norte de la India y en Kashnir, India (12) han confirmado la existencia de HNA-NBE epidémica y endémica en estas áreas y corroboran los rasgos epidemiológicos previamente atribuidos a esta enfermedad.

En áreas por fuera del subcontinente indio, se han informado epidemias similares, como sucede en regiones del sureste asiático. Entre junio de 1976 y agosto de 1977, un brote de la enfermedad comprometió aproximadamente 20.000 personas en Mandalay, Burma (12). Todos los casos fueron negativos para el anticuerpo IgM contra VHA, el grupo de edad de mayor incidencia fue entre 20 y

29 años y la mortalidad fue de 18% en mujeres embarazadas.

En Nepal, durante 1973, se presentaron 10.000 casos en el Valle Kathmandu, en un periodo de diez meses (13). Los rasgos epidemiológicos fueron similares a los encontrados en las epidemias de la India y el estudio serológico fue negativo para el virus de la hepatitis A, confirmando aún más la presencia de hepatitis NoA-NoB epidémica. Otros casos de hepatitis NoA-NoB epidémica con las mismas características epidemiológicas de las descritas en la India y Nepal han sido informadas en la Unión Soviética, Afganistán, Pakistán, el sureste asiático y Japón (12,13).

Un entendimiento mejor de la epidemiología de la HNA-NBE está por venir con el advenimiento y comercialización del test serológico para detectar anticuerpos al agente etiológico que sea simple de realizar y tenga alta sensibilidad diagnóstica.

### Virología

Han sido visualizadas partículas esféricas similares a los virus con un diámetro entre 27 y 34 nm por microscopía inmunoelectrónica (MIE) en muestras de materia fecal de pacientes con HNA-NBE (18). Partículas similares han sido aisladas de la materia fecal, durante la fase aguda, de primates infectados experimentalmente (5). Estas partículas virales aisladas semejan el agente etiológico de la gastroenteritis aguda del adulto, grupo Norwalk (14). El agente etiológico causante de la HNA-NBE es un poco más grande que el VHA (29 a 30 nm vs 27 a 29 nm) y tiene un coeficiente de sedimentación mayor (183 S vs 160 S) (10). Sus características biofísicas similares a las de los agentes Norwalk semejan las de la familia *Caliciviridae*. Los análisis genéticos demostraron que el virus está constituido por una cadena simple de RNA de aproximadamente 8.5 Kh de longitud, característica de los calicivirus (15). El agente causal ha sido tentativamente llamado virus de la hepatitis E (VHE) para denotar sus características epidemiológicas de presentación epidémica y endémica y su modo de transmisión entérica (10).

### Respuesta inmune

La primera prueba de laboratorio empleada para detectar anticuerpos contra VHE es la microscopía inmunoelectrónica (MIE) (8) que aplicada a las materias fecales es capaz de detectar las partículas virales. Recientemente se ha descrito el empleo de inmunofluorescencia para detectar antígenos de VHE (10). Se marcó con fluoresceína suero de pacientes en estado convaleciente con títulos elevados de anticuerpos contra VHE para detectar antígenos virales en la citoplasma de hepatocitos de primates infectados experimentalmente. Veintisiete de 29 animales infectados fueron positivos por la técnica de inmunofluorescencia. Esta prueba tiene la limitación de tener que obtener tejido hepático para poder dar resultados que puedan ser interpretados con facilidad. Otras pruebas serológicas para el VHE y/o el antiVHE han sido informadas pero no se conoce hasta el momento su especificidad y sensibilidad. Esperamos en un futuro cercano que la investigación nos permita contar con pruebas similares a las empleadas para diagnosticar el VHA y que faciliten el estudio y detección del VHE.

### Seroepidemiología

Las limitaciones en la cantidad de antígenos virales disponibles para realizar pruebas de laboratorio capaces de detectar anticuerpos al VHE han retardado los estudios para determinar la seroprevalencia de esta infección en diferentes poblaciones. Sin embargo, datos preliminares sobre la seroprevalencia, determinada por MIE en varias poblaciones se presentan en la Tabla 2. Los datos confirman que en países desarrollados la prevalencia es muy baja y en regiones donde la enfer-

medad ha sido endémica casi 50% de las personas con antecedentes de hepatitis fueron positivos para el anticuerpo, indicando que al contrario de los que ocurre con el VHA, el VHE no infecta a toda la población en edad temprana.

Basados en datos clínicos y serológicos, el VHE está presente en muchos países del sureste y centro de Asia y Africa (17). Este ha sido detectado en México y probablemente exista en otros países de América Central y Sur América (18). Un hallazgo interesante, fue la detección de anticuerpos anti VHE en 14 de 69 micos macacos; esto sugiere la probabilidad de que exista un reservorio animal para el VHE por lo menos en algunas regiones donde la enfermedad es endémica (16).

Esperamos la realización de más estudios para poder confirmar que estos animales son reservorios para el VHE, ya que por el momento esto no es más que especulación.

### Patogénesis y patología

El sitio inicial de replicación del VHE todavía no se ha identificado con absoluta precisión, pero se presume que es el tracto gastrointestinal y principalmente el citoplasma de los hepatocitos; el virus se excreta en grandes cantidades en la bilis y subsecuentemente en la materia fecal (10,19).

Los hallazgos histopatológicos en hígado con hepatitis por virus E son bastante característicos (20). Los cambios típicos incluyen necrosis focal con infiltración escasa, el proceso inflamatorio es modesto y predominan las células de Kupffer y los polimorfonucleares. Las lesiones focales son muy similares a las encontradas en la hepatitis tóxica, con frecuencia existe un componente colestático con balonamiento hepatocitario, colestasis citoplásmica y necrosis citolítica focal (20). La enfermedad más severa se presenta en las mujeres durante el embarazo, especialmente en el último trimestre cuando la frecuencia de hepatitis fulminante puede alcanzar el 20% (21). En las mujeres no embarazadas y en hombres, la mortalidad es de 1 a 2%, lo cual es considerablemente mayor que la informada para el virus de la hepatitis A.

Como ocurre con otras hepatitis, el mecanismo patogénico del daño hepático, ya sea citotóxico

Tabla 2. Anticuerpos contra el VHE determinados por MIE en población sana.

Región	Nº Anticuerpos positivos/ Nº personas
URSS	6/15
Afganistán	6/10
Irán	2/5
Nepal	4/8
Mongolia	1/14
EE.UU.	0/9

Modificado de Balayan MS. Soc. Med. Rev. E. Virol. 1987; 2: 235-261.

Tabla 3. Características morfológicas, clínicas y paraclínicas en hepatitis viral.

Características generales	A	B	C	D	E	CMV
Familia	Picorna	Hepadna	Flavi	Satellites	Calici	Herpes
Morfología	Esférica	Esférica	Descono.	Esférica	Esférica	Esférica
Acido nucleico	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Virion	27nm	42nm	-60nm	36nm	30nm	110nm
Transmisión	Oral-fecal	Parenteral sex-cong	Parente.	Parenteral	Oral-fecal	Parenteral congénita
Mecanismo del daño	Citotóxico	Inmune	Mixto	Citotóxico	Desconocido	Citotóxico
Período incubación	20-30 d	90-180 d	60-90 d	20-140 d	30 d	20-40 d
Fiebre	+++	-,+	+	+	++	+++
Ictericia	25%	20-30%	10-20%	20-30%	25%	0
Artralgias	-,+	+	+	+	+	-,+
Exantema	-,+	+	-,+	+	-,+	-,+
Pico aminotransferasas	3000-4000	1500-2500	500	2000-3000	600-1000	200
Panel DX serológico	IgM-VHA	HBsAg, Core-IgM	AntiHVC	AntiHD VHD-RNA	MIE	IgM-CMV cultivos
Casos fulminantes	0.01-0.1%	0.1-1%	1-3%	5%	2-3%	0.1%
Cronicidad	0	2-10%	50%	10-90%	0	1%

directo o inmune, no se conoce hasta el momento y como ocurre con la hepatitis A, no se han informado casos de hepatitis crónica por el virus E ni de manifestaciones extraintestinales en el curso clínico de la enfermedad (10).

### Clínica

Muchos han denominado a la hepatitis E, hepatitis no A, en vez de hepatitis NoA-NoB de transmisión enteral, para destacar su gran similitud con la hepatitis A. El cuadro clínico se caracteriza por febrícula o fiebre, astenia, adinamia y anorexia; la ictericia se presenta en 25% de los casos, además, puede haber artralgias. Hay elevación leve o moderada del nivel de aminotransferasas que usualmente se resuelve en seis a ocho semanas. Hasta el momento no hay casos informados de hepatitis E crónica (22).

En la Tabla 3 se presentan algunas características morfológicas, clínicas y paraclínicas de las hepatitis virales que con mayor frecuencia producen manifestaciones clínicas.

### Control

La mejor forma de controlar la hepatitis E es mejorando las condiciones generales de sanidad.

En los países desarrollados este tipo de hepatitis ha desaparecido por las mejores condiciones sanitarias. Se estima que la hepatitis A sigue un patrón similar pero aproximadamente 50 años más tarde (10). Se ha informado que la globulina humana hiperinmune puede prevenir los casos severos de la enfermedad. Hasta el momento no se dispone de vacuna contra el virus E, pero se cree que con la clonación del DNA ya obtenida, la fabricación de una vacuna recombinante está próxima a llegar (4, 15).

### ABSTRACT

An epidemic hepatitis which resembles hepatitis A, but with serological characteristics different to those of hepatitis A, has been reported from India, Central and South-East Asia, Middle East, North Africa and Mexico, and in travelers returning from these regions. The infection is acute, self-limited and occurs predominantly in young adults. Its incubation period is of 30 to 40 days. It is more severe in pregnant women, in whom mortality is higher (10-20%). The infection occurs by oral route when water and food contaminated with human and animal feces are ingested. There is evidence

that this virus morphologically resembles hepatitis A virus. It is 30 nm in diameter, and its physico-chemical characteristics are currently under investigation. Serological test for its detection are not yet available.

#### REFERENCIAS

1. **Melnick JL.** Classification of hepatitis A virus as enterovirus type 72 and of hepatitis B virus as hepadnavirus type 1. *Intervirology* 1982; **18**:105-106.
2. **Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, et al.** A serum antigen (Australia antigen) in Down's Syndrome, Leukaemia and Hepatitis. *Ann Intern Med* 1967; **66**:924.
3. **Rizzeto M, Canese MG, Arico S, et al.** Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; **18**:997-1003.
4. **Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al.** Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; **244**:359-362.
5. **Bradley DW, Krawczynski K, Cook EH, et al.** Enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis in India: Evidence for a virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**:6277-6281.
6. **Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, et al.** Epidemic and Endemic hepatitis in India: Evidence for a Non-A, Non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980; **2**:882-885.
7. **Khuroo MS.** Study of an epidemic of Non-A, Non-B hepatitis: Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion Non-A, Non-B type. *Am J Med* 1989; **68**:812-824.
8. **Balayan MS, Andzhaparidze AG, Savinskaya SS, et al.** Evidence for a virus in Non-A, JS<sub>1</sub>on-B hepatitis transmitted via the fecal oral route. *Intervirology* 1983; **20**:23-31.
9. **Arankalle VA, Ticehurst J, Sreenivasan MA, et al.** A etiological association of a virus-like particle with enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1988; **1**:550-553.
10. **Purcell RH.** Enterically Transmitted Non-A, Non-B hepatitis. In: Popper H and Schaffner F, eds: *Progress in Liver Diseases* 1990;497-504.
11. **Viswanathan R.** Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): A critical study, epidemiology. *Indian J Med Res (suppl)* 1957; **45**:1-30.
12. **Maynard JE.** Epidemic Non-A, Non-B hepatitis. *Seminars in Liver Disease*. 1984; **4**:336-339.
13. **Yamauchi M, Nakajima H, Kimura K, et al.** An Epidemic of non-A, non-B hepatitis in Japan. *Am J Gastroenterol.* 1983; **78**:652-655.
14. **Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, et al.** Visualization by immune electron microscopy of a 27nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972; **10**:1075-1081.
15. **Reyes GR, Luk KC, Purdy M, et al.** Molecular cloning of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. The II International Symposium on Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Taipei, Taiwan, R.O.C., Dec 7-9, 1988: Abstract 50.
16. **Balayan MS.** New form of hepatitis with fecal-oral mode of spread. *Soc Med Rev E Virol* 1987; **2**: 235-261.
17. **Purcell RH, Ticehurst JR.** Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: Epidemiology and clinical characteristics. In Zuckerman A, (ed). *Viral hepatitis and liver disease*. New York: Alan R. Liss, 1988;131-137.
18. **Public Health Service, Centers for Disease Control:** Enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis, Mexico. *MMWR*. 1987; **36**:597-602.
19. **Humprey C, Cook EH, Mc Canstland K, et al.** Enterically-transmitted Non-A, Non-B hepatitis: Isolation of infectious virus from gall bladder bile. The II International Symposium on Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Taipei, Taiwan, R.O.C., Dec 7-9 1988; Abstract 4.1: 49.
20. **Ramalingaswami V, Purcell RH.** Water-Borne Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1988; **1**:571-573.
21. **Bradley DW, Krawczynski K, Cook EH, et al.** Enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. In Zuckerman A (ed). *Viral Hepatitis and liver Disease*. New York: Alan R. Liss 1988; 138-147.
22. **Gerety RJ, Iwarson SA.** Non-A, Non-B hepatitis. *Clinics in Tropical Medicine and Communicable Diseases* 1986; **2**:441-458.