

HEPATITIS E EN NIÑOS

CAROLINA JIMÉNEZ VIVEROS, M.D.¹

RESUMEN

La hepatitis E, conocida previamente como hepatitis no A, no B, de transmisión enteral, es una infección causada por el virus de la hepatitis E (VHE), cuyas características clínicas y epidemiológicas son las de una hepatitis aguda. Pertenece a la familia Hepaviridae. El VHE se transmite principalmente por la vía fecal-oral, la mayoría de las epidemias se pueden asociar con brotes que tienen su origen en el agua, alta densidad de población y deficientes condiciones sanitarias. El cuadro clínico es el de una hepatitis aguda típica, sin embargo, tiene un amplio espectro de presentación clínica. Es común encontrar marcadores serológicos para VHE positivos en niños con hepatitis viral aguda por otros virus hepatótrofos, especialmente el virus B y C. El diagnóstico de infección por VHE se puede hacer por detección serológica y/o molecular. La teórica viabilidad de una vacuna frente al VHE está basada en diversas evidencias.

Palabras clave: Hepatitis E, Clínica, Laboratorio, Manejo, Vacuna, Niños

INTRODUCCIÓN

La hepatitis E, conocida previamente como hepatitis no A, no B, de transmisión enteral, es una infección causada por el virus de la hepatitis E (VHE), cuyas características clínicas y epidemiológicas son las de una hepatitis aguda. La infección se transmite principalmente por vía fecal-oral a través de aguas contaminadas, y ocurre tanto en forma epidémica como esporádica¹. Es la causa principal de hepatitis aguda en zonas con condiciones sanitarias subóptimas como África, el Medio oriente, México y

SUMMARY

Hepatitis E, formerly known as hepatitis non A, non B, enteral transmission, is an infection caused by the hepatitis E virus (HEV), clinical and epidemiological characteristics are those of acute hepatitis. Hepaviridae belongs to the family. HEV is transmitted primarily through fecal-oral route, most outbreaks have been associated with outbreaks that have their origin in water, high population density and poor sanitation. The clinical picture is that of a typical acute hepatitis, however, has a broad spectrum of clinical presentation. Commonly found positive for HEV serological markers in children with acute viral hepatitis other hepatotropic viruses, especially viruses B and C. The diagnosis of HEV infection can be done by serological detection and/or molecular. The theoretical feasibility of a vaccine against HEV is based on different evidence.

Key words: Hepatitis E, Clinical, Laboratory, Management, Vaccine, Children

el centro y sur oriente de Asia². Sin embargo, en zonas consideradas como no endémicas se han descrito algunos casos relacionados con viajes a regiones endémicas, así como también casos autóctonos relacionados con transmisión zoonótica. Se trata de una hepatitis que generalmente se auto limita aunque se han descrito casos de falla hepática fulminante, sobretodo en mujeres embarazadas asiáticas con un mortalidad superior al 20% cuando lo descrito comúnmente es menor al 3%¹.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

Pertenece a la familia Hepaviridae. Es una partícula viral esférica sin envoltura entre 32-34 nm de diámetro cuyo genoma es de una sola cadena de ARN positivo de 7,2Kb de longitud que contiene una región que codifica para 3 marcos de

¹ MD. Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

lectura abierta superpuesta (ORF) y dos regiones en cada extremo de su cadena que no codifican. El ORF-1 codifica las proteínas no estructurales con actividad enzimática involucradas en la replicación viral, la transcripción y el procesamiento proteico, ORF-2 es la proteína de la cápside que induce anticuerpos neutralizantes y ORF-3 es una proteína pequeña fosforilada del citoesqueleto. Se han identificado 4 diferentes serotipos del VHE que se correlacionan con el origen geográfico del virus³. El genotipo I, presente en Asia y África. El genotipo II incluye el aislado en un brote epidémico en México y algunas variantes de Nigeria. El genotipo III se identificó en países no endémicos como Estados Unidos e Inglaterra, no solamente en humanos sino también en cerdos. Por último el genotipo IV, en humanos y animales domésticos asiáticos (Figura 1)^{1,2}.

EPIDEMIOLOGÍA

En 1955, una gran epidemia de hepatitis aguda azotó Nueva Delhi, India, afectando 29.000 personas después que las aguas residuales no tratadas contaminaron el agua potable de la ciudad. En ese entonces, los funcionarios de salud asumieron que se trataba de un brote epidémico de hepatitis A, pero a principios de la década de los 90's un grupo de científicos analizó nuevamente las muestras de esos pacientes y

encontraron un nuevo agente viral infeccioso al cual llamaron hepatitis intestinal no A, no B. Identificaron este agente viral como hepatitis E. Eligieron la letra "E" para ilustrar las características entéricas, endémicas y epidémicas comprendidas en la epidemiología de este virus. La letra "E" también tenía sentido alfabéticamente, porque ya habían sido identificados los virus de la hepatitis A, B, C y D como causante de la hepatitis en los seres humanos⁴.

El VHE se transmite principalmente por la vía fecal-oral, la mayoría de las epidemias se pueden asociar con brotes que tienen su origen en el agua, principalmente en países en vías de desarrollo con clima templado, alta densidad de población y deficientes condiciones sanitarias⁵. De hecho, el VHE es endémico en muchas regiones de Asia, Oriente Medio, norte de África y América Central^{1,4}. En niños chilenos la seroprevalencia para el VHE es baja⁶, y algo mayor en niños de Irán⁷.

Una de las mayores áreas epidémicas es China donde se han registrado 11 brotes, el mayor de ellos ocurrió en Xinjing en 1986-1988 con 119.000 casos documentados y más de 700 muertos¹. Las epidemias de hepatitis E son de larga duración, afectan desde cientos a miles de personas y varían desde brotes agudos a epidemias prolongadas que pueden durar hasta más de un año Durante éstas

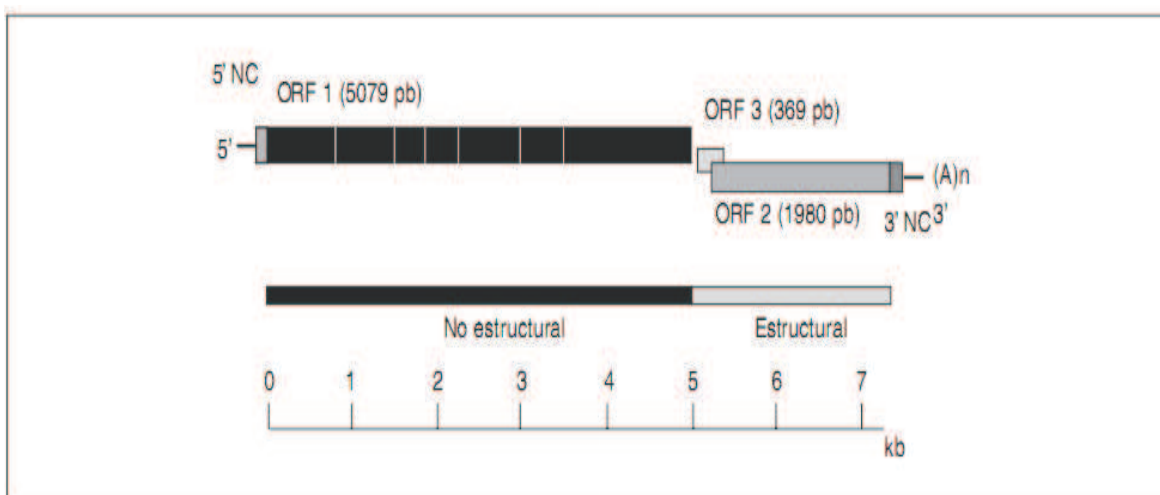


Figura 1. Representación esquemática del genoma del virus de la hepatitis E: ORF-1 codifica las proteínas no estructurales, ORF-2 es la proteína de la cápside y ORF-3 es una proteína pequeña de función desconocida. NC: región no codificante¹

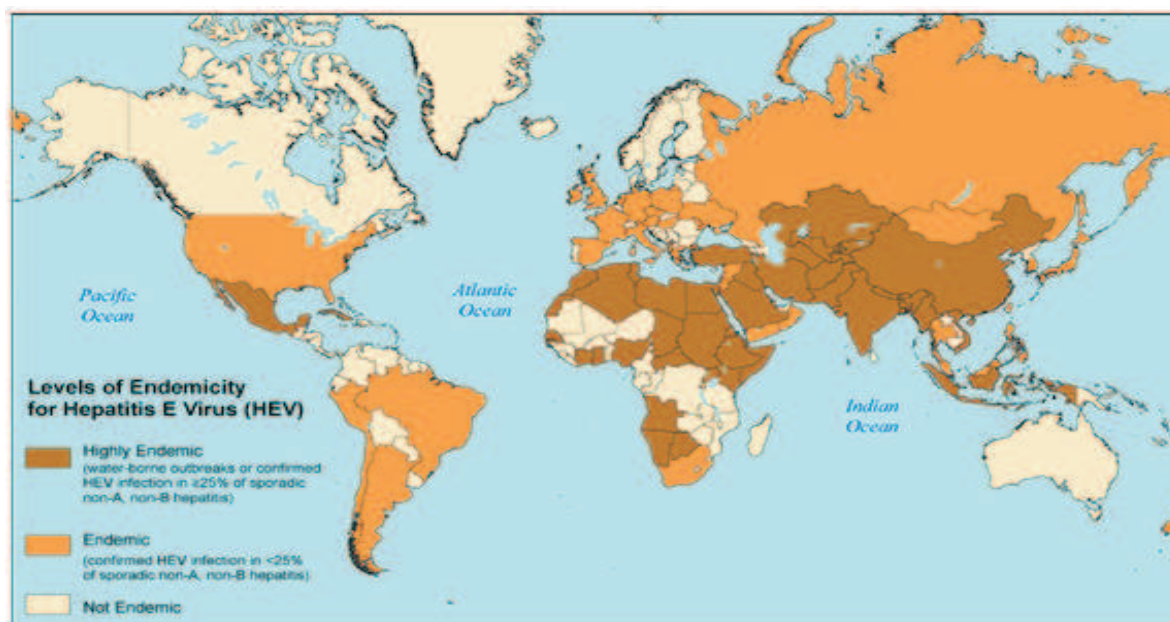


Figura 2. Distribución mundial del virus de la hepatitis E adaptado de <http://www.cdc.gov/hepatitis/HEV/HEVfaq.htm#section1>

epidemias, la proporción de población afectada varía entre un 1 y un 15% y los casos en adultos son más frecuentes (3-30%) que en niños (0,25-10%). Éstas cifras pueden indicar que los niños presentan con mayor frecuencia infecciones anictéricas y subclínicas⁸.

En Duzce, Turkey, se presentó un brote epidémico de hepatitis E posterior al terremoto de 1999, con una tasa de 4.7% de infección por VHE en ese año en comparación con 0.6% en la misma ciudad 4 años después de ocurrido el terremoto cuando ya se habían mejorado las condiciones de salud pública⁹.

Diferentes estudios han mostrado que la causa de hepatitis aguda esporádica no A no B, en un 30-50% es responsabilidad del VHE en niños y adultos respectivamente. Con la disponibilidad del diagnóstico serológico para VHE en Egipto se encontró que 15-40% de los casos de hepatitis viral aguda se debían a este virus¹⁰. En Uzbekistan, país de la antigua Unión Soviética, se documentó durante un período de 35 años, 2 grandes epidemias de hepatitis viral aguda (HVA) con una mortalidad asociada a VHE en mujeres de 15-39 años y niños menores de 3 años¹¹.

En países no endémicos se han identificado casos autóctonos esporádicos de hepatitis aguda por VHE, así como también que el virus puede circular de forma no virulenta y causar una forma asintomática¹². Estudios realizados en el 2006 por Stoszek et al.¹³, reportaron una muy alta prevalencia de anticuerpos para el VHE en adultos sanos (67.7%) y en mujeres embarazadas (84%). En España se encontró una prevalencia de 4.6% de anticuerpos para VHE en niños no expuestos a factores de riesgo¹⁴, 2.8% en donantes de sangre y 0.6% en mujeres embarazadas^{12,14}.

Hay evidencia que la hepatitis E es una zoonosis cuyo principal reservorio es el cerdo y por esto el trabajar en mataderos, ingerir hígado e intestino de cerdo sin cocinar deben ser considerados como factores de riesgo para ésta infección en países desarrollados¹. El antecedente de transfusiones es poco relevante en países no endémicos pero si debe ser tenido en cuenta en regiones endémicas¹³: 18.5% de los niños con VHE en un estudio realizado por Zaki et al.¹⁵, 2008 habían sido transfundidos previamente.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La infección por VHE tiene similitudes tanto epidemiológicas como clínicas con el VHA. El

cuadro clínico es el de una hepatitis aguda típica, sin embargo, tiene un amplio espectro de presentación clínica; desde un curso silencioso descrito especialmente en niños, hasta casos extremos de hepatitis fulminante que terminan requiriendo de trasplante hepático¹⁶. El período medio de incubación es de unos 40 días (rango, 15-60). La fase icterica se caracteriza por un cuadro similar al de la gripe, con malestar general, dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos; también se puede observar anorexia, artralgias, astenia, heces de color arcilloso, coluria, diarrea, prurito, exantemas cutáneos, hepatomegalia y esplenomegalia. En los casos no complicados los síntomas duran 12-15 días con una recuperación total usualmente en un mes. La excreción fecal del VHE comienza alrededor de una semana antes del inicio de los síntomas de la enfermedad y continúa durante 2 o 3 semanas después. No se ha documentado ningún portador crónico, pero si se ha reportado viremia prolongada con una excreción fecal del virus hacia la séptima semana de la enfermedad lo que puede favorecer la contaminación, enfermedad epidémica o esporádica². Una de las características más llamativas de la infección por el VHE es la extrema gravedad que la enfermedad presenta en mujeres embarazadas. La incidencia de falla hepática fulminante (FHF) con encefalopatía y coagulación intravascular diseminada es mucho mayor, con tasas de mortalidad superiores al 20% durante el embarazo y llegan a doblarse durante el tercer trimestre. De hecho, 2 estudios independientes han mostrado el desarrollo de FHF en más del 60% de las embarazadas infectada por el VHE1. Aisladamente se han encontrado casos de FHF en niños argentinos y el VHE¹⁷.

CONFECCIÓN CON OTROS VIRUS HEPATÓTROPAS

Es común encontrar marcadores serológicos para VHE positivos en niños con hepatitis viral aguda por otros virus hepatótrofos, especialmente el virus B y C, lo cual sugiere que la infección por hepatitis B y/o C podría favorecer una coinfección con VHE. En un estudio realizado en Egipto por El-Sayed Zaki et al¹⁵., se encontró una alta prevalencia de Ig G anti VHE en niños con hepatitis A (34%), hepatitis B (56.7%), con

hepatitis C (52%) y con infección B-C (30%), hallazgos similares a los descritos en Italia y Grecia en 1994 y 1995, respectivamente.

Tener anticuerpos para VHE esta fuertemente relacionado con tener hepatitis por múltiples agentes virales Se ha descrito coinfección en un cuarto de los niños con hepatitis viral aguda esporádica. En un estudio realizado en India, donde participaron 149 menores de 15 años, encontraron el VHE en asociación con otro de los virus hepatótrofos, particularmente con el VHA, como causantes de hepatitis aguda en un 88% de los pacientes¹⁸.

Se ha controvertido el concepto de que una infección simultánea por varios virus hepatótrofos ocasione un mayor compromiso clínico y paraclínicos (elevación de AST-ALT) de los pacientes, ya que algunos autores han encontrado una elevación de las enzimas hepáticas mayor en pacientes con 2 o mas virus que en los que desarrollan hepatitis aguda viral por un solo agente¹⁴, mientras Kumar et al¹⁸., no encontraron relación alguna.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por VHE se puede hacer por detección serológica y/o molecular. La principal herramienta de diagnóstico serológico es el inmunoensayo enzimático (ELISA) para detección de IgG, IgM e IgA anti VHE. Los niveles de IgG anti VHE pueden estar muy altos en la fase aguda y disminuir rápidamente durante la fase de convalecencia, sin embargo, estos anticuerpos pueden ser detectados en suero por varios años¹³. Aunque la detección de IgG anti-VHE no es una prueba concluyente de que haya una infección por el VHE, el diagnóstico de hepatitis E aguda puede estar apoyado en la detección de IgG con títulos elevados, o en el incremento de dichos títulos en muestras consecutivas. Ig M e Ig A anti VHE se encuentran en más del 95% y 50% de los pacientes en fase aguda, respectivamente, y desaparecen tempranamente en el período de convalecencia, por ésto su detección puede ser útil para diferenciar la fase aguda de la infección por VHE. Sin embargo, existe un período de ventana en el cual hay replicación viral sin que se encuentren aun niveles detectables de anticuerpos¹³. La técnica molecular y de inmunomicroscopia

electrónica detecta el virus en heces y suero. El ARN del VHE se detecta en heces mediante transcripción inversa y reacción en cadena polimerasa (RT-PCR) una semana antes del inicio de la enfermedad y persiste durante dos semanas más tarde, aunque en algunos casos se ha detectado 52 días después del inicio de la enfermedad^{8,12}. El ARN-VHE se ha encontrado en suero en todos los pacientes en las primeras dos semanas después del inicio de la enfermedad y el intervalo de positividad es de 4 a 16 semanas. La detección de partículas virales en heces por inmunomicroscopía electrónica es muy laboriosa y poco sensible, por lo que no se utiliza en el diagnóstico rutinario por su escasa eficacia¹³.

Un diagnóstico exacto de infección por VHE se logra sumando ambas herramientas, la serológica y la molecular. En el 2006, Zaki et al.¹⁰, en 64 niños de Mansoura, Egipto, encontraron el ARN del VHE en el 23.4% de los niños con hepatitis aguda no A no B, seguido por un 17.2% de IgM anti-VHE y un 12.5% IgG anti-VHE, con una sensibilidad y especificidad del 26.7% y 85.7%, respectivamente, para la IgM; y un 26.7% y 91.8%, respectivamente, para la IgG en niños.

VACUNA

A pesar de que se han descrito 4 genotipos diferentes del VHE todos pertenecen a un mismo serotipo. Por lo tanto una vacuna que se demuestre eficaz en un país debería ser igual de eficaz en cualquier lugar¹⁹. La teórica viabilidad de una vacuna frente al VHE está basada en diversas evidencias: a) después de la infección se produce un aumento de anticuerpos específicos; b) las personas infectadas por el VHE están normalmente protegidas en sucesivas epidemias; c) la experimentación con animales con proteína recombinante del VHE genotipo I18 ha demostrado que la profilaxis basada en la inmunización pasiva induce inmunidad humoral¹. Un estudio realizado en Nepal encontró una eficacia de 95.5% de la vacuna para hepatitis E después de recibir 3 dosis. Los niveles de anticuerpos aumentaban después de la 2 dosis con un posterior descenso de los títulos hasta la 3 dosis sin llegar a perder la protección contra la infección^{19,20}.

REFERENCIAS

1. Jiménez N, Escribano E, Blázquez AB, Saiz JC. El virus de la hepatitis E: implicaciones zoonóticas. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 408-418
2. Palacios J. Características del virus de la hepatitis A y E. En: Velasco CA, editor. *Tópicos Selectos en Hepatología Pediátrica*. Gastrohnp Ltda. Editorial: Cali 2008: 109-115
3. Purcell RH, Emerson SU. Hidden danger: the raw facts about hepatitis E virus. *J Infect Dis* 2010; 15: 819-821
4. http://www.pkids.org/Spa_phrhev.pdf
5. Vivek R, Chandy GM, Brown DW, Kang G. Seroprevalence of IgG antibodies to hepatitis E in urban and rural southern India. *Transact Royal Soc Trop Med Hygiene* 2010; 104: 307-308
6. Ibarra H, Riedemann S, Toledo C. Seguimiento de anticuerpos contra hepatitis A y E en una cohorte de niños de bajo nivel socioeconómico. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 139-144
7. Shamsizadeh A, Nikfar R, Makvandi M, Shamsizadeh N. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in children in the Southwest of Iran. *Hepatitis Monthly* 2009; 9: 261-264
8. Zhang W, Yang S, Shen Q, Liu J, Shan T, Huang F, et al. Isolation and characterization of a genotype 4 Hepatitis E virus strain from an infant in China. *Virol J* 2009; 6: 24-28
9. Kaya D, Ozturk CE, Yavuz T, Ozaydin C y Bahcebasi T. Changing patterns of hepatitis A and E sero-prevalences in children after the 1999 earthquakes in Duzce, Turkey. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 205-207
10. El-Sayed Zaki ME, Zaghloul MH, Sayed OE. Acute sporadic hepatitis E in children: diagnostic relevance of specific immunoglobulin M and immunoglobulin G compared with nested reverse transcriptase PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 48: 16-20
11. Sharapov MB, Favorov MO, Yashina TL, Brown MS, Onischenko GG, Margolis HS, et al. Acute viral hepatitis morbidity and mortality associated with hepatitis E virus infection: Uzbekistan surveillance data. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 35-43
12. Mateos ML, Molina A, Ta T, Moreira V, Milicua JM, Bárcena R. Hepatitis aguda E en Madrid: descripción de 18 casos. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 397-400
13. Zhang F, Li X, Li Z, Harrison TJ, Chong H, Qiao S, et al. Detection of HEV Antigen as A Novel Marker for the Diagnosis of Hepatitis E. *J Med Virol* 2006; 78: 1441-1448
14. Buti M, Plans P, Domínguez A, Jardi R, Rodríguez F, Esteban R, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in children in the Northeast of Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 732-734
15. El-Sayed Zaki ME, Salama OS, Mansour FA, Hossein S. Hepatitis E virus coinfection with hepatotropic viruses in Egyptian children. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41: 254-258
16. Concha S, Guzman AR, Velasco CA. Trasplante hepático pediátrico: técnicas e indicaciones. *Rev Gastrohnp* 2009; 11: 111-119
17. Munné MS, Vladimírsky S, Otegui L, Brajterman L, Castro R, Soto S, et al. Caracterización molecular del virus de hepatitis E en tres casos de falla hepática fulminante en niños de Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006; 36: 125-130

Hepatitis E

18. Kumar A, Yachha SK, Poddar U, Singh U, Aggarwal R. Does co-infection with multiple viruses adversely influence the course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in children?. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1533-1537
19. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007 356: 895-903
20. Krawczynski K. Hepatitis E vaccine - ready for prime time?. *N Engl J Med* 2007; 356: 949-950