El virus de Hepatitis E en los animales domésticos: Una revisión

Hepatitis E virus in domestic animals: A review

ABELARDO A MORALES B, FRANCISCO GARCÍA G, VÍCTOR M BERMÚDEZ G,
MARÍA M SOLÓRZANO, MARÍA R MORALES B.

RESUMEN

El virus de la Hepatitis E (VHE) es un patógeno emergente, fue originalmente identificado como el agente de transmisión de hepatitis entérica No-A, No-B, e identificado en cerdos y en humanos. La infección por el virus de la hepatitis E (VHE), está ganando la atención mundial, debido a la creciente carga de la enfermedad en los países de baja endemicidad, en términos de morbilidad y mortalidad, sino también debido a los avances recientes en la virología molecular y la epidemiología de esta emergente patógeno. La propagación del VHE infección puede ser descrita como la evolución de una zoonosis hacia una infección humana establecida. Como se sabe por otros virus, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana o de los virus de influenza, que cruzan las barreras de las especies de animales a los seres humanos, es un fenómeno recurrente. Aunque lenta al principio, una vez que el virus se ha adaptado a los humanos, la propagación de persona a persona puede proceder muy rápidamente. Las cepas del VHE aisladas en humanos tienen una estrecha relación genética con cepas halladas en cerdos, ratas y pollos. Se han determinado anticuerpos anti-VHE en bovinos, caninos, felinos, primates y roedores. El virus de Hepatitis E es de gran importancia desde el punto de vista de la salud pública. Los animales domésticos y otras especies se pueden comportar como reservorios potencialmente infeccioso. El riesgo de infección para el humano es inminente ya sea por consumo de alimentos de origen animal contami-

ABSTRACT

Hepatitis E virus (HEV) is an emerging pathogen, was originally identified as the agent of transmission of enteric hepatitis Non-A, Non-B, identified in pigs and humans. Hepatitis E virus (HEV), Infection is gaining worldwide attention because of the increasing burden of disease in low endemic countries in terms of morbidity and mortality, but also because of recent advances in the molecular virology and epidemiology of this emerging pathogen. The spread of HEV infection can be described as the evolution of a zoonosis to established human infection. As known from other viruses such as human immunodeficiency virus or influenza virus crossing the species barrier from animals to humans is a recurring phenomenon. Although slow at first, once the virus has adapted to humans, spread from person to person can come very quickly. HEV strains isolated in humans are closely related genetically to strains found in pigs, rats and chickens. Have been given anti-HEV antibodies in cattle, dogs, cats, primates and rodents. Hepatitis E virus is of great importance from the standpoint of public health, the impact on the liver and pregnancy. Pets and other species can behave as reservoirs potentially infectious. The risk of infection for humans is imminent either through consumption of contaminated food of animal origin, contaminated water and direct oral-oral transmission, fecal-oral. Animal foods without health inspections to ensure quality and safety

Departamento de Patología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela, Maracay, estado Aragua-Venezuela. 0243-5506408 Email: aamorales13@gmail.com

nado, aguas contaminadas y transmisión directa oral-oral, oral-fecal. Alimentos de origen animal sin la inspección sanitaria que garanticen la calidad e inocuidad deben ser considerados como un elemento infeccioso potencial a nivel de mataderos industriales y sobre toda la cadena de comercialización.

Palabras clave: Animales, Hepatitis, Hepatitis E, VHE.

must be considered as a potential infectious element-level slaughterhouses and the entire supply chain.

Keywords: Animals, Hepatitis, Hepatitis E, VHE.

INTRODUCCIÓN

El virus de la Hepatitis E (VHE), es un patógeno emergente, fue originalmente identificado como el agente de transmisión de hepatitis entérica No-A, No-B, identificado en cerdos y en humanos[1,2]. La infección por el virus de la hepatitis E (VHE), está ganando la atención mundial, no sólo debido a la creciente carga de la enfermedad en los países de baja endemicidad, en términos de morbilidad y mortalidad, sino también debido a los avances recientes en la virología molecular y la epidemiología de esta emergente patógeno[1,2,8]. La propagación del VHE infección puede ser descrita como la evolución de una zoonosis hacia una infección humana establecida. Como se sabe por otros virus, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana o de los virus de influenza, que cruzan las barreras de las especies de animales a los seres humanos es un fenómeno recurrente. Aunque lenta al principio, una vez que el virus se ha adaptado a los humanos, la propagación de persona a persona puede proceder muy rápidamente[26.27,35]. A pesar de un sistema de cultivo celular óptimo para VHE aún no está disponible, un progreso notable se ha hecho con la expresión in vitro de VHE-como las partículas[1,2,8,26,27,35]. Estas nuevas herramientas han impulsado nuevas investigaciones para entender los aspectos moleculares, estructurales e inmunológicos de la infección por VHE humano. Aunque algunos datos prometedores de ensayos clínicos de fase II de vacunas están disponibles, los recientes descubrimientos sin duda abrirán nuevas vías para el VHE-específica la profilaxis y el tratamiento[8].

ASPECTOS TAXONÓMICOS:

El virus de la hepatitis E, es miembro del género Hepevirus y de la familia Hepeviridae. Es un virus sin envoltura pequeño con un diámetro de 27-34nm, presenta una molécula poliadenilada de ARN, que contiene tres marcos abiertos discontinuos y la superposición parcial de lectura[4,5,6,17,22]. El estudio por microscopia electrónica muestra partículas esféricas de simetría icosahédrica. Los viriones completos muestras una densidad de flotación de 1,29 g/cm^3 en gradientes potasio tartrato/glicerol y un coeficiente de sedimentación de 183 S en gradientes de sacarosa neutros, cápsides vacías de 165 S de las mismas condiciones. Existen cuatro genotipos y un solo serotipo. El genoma de la hepatitis E se compone de una cadena lineal simple, ARN de sentido positivo de aproximadamente 7,5 kb que contiene un poli (A) y la cola corta 5' no codificante 3 y 3' (CN) regiones[21,22,23,24,31,34].

Tres marcos de lectura abierta superpuestas (ORF), y se utilizan para expresar diferente proteins. ORF1 (5 kb) está situado hacia el extremo 5' del genoma y codifica una poliproteína de aproximadamente 1.690 aminoácidos que probablemente presenta escisión post-traduccional en múltiples proteínas no estructurales requeridas para la replicación del virus, incluyendo una metiltransferasa, papaína-cisteína como proteasa, helicasa de ARN y un ARN dependiente de ARN polymerase. El ORF2 no se solapa con ORF1, que se encuentra en el extremo 3' del genoma y codifica la principal y probablemente sólo proteína estructural. Es una proteína de la cápside de 660 aminoácidos (71 kDa). El ORF3 comienza con el último nucleótido del ORF1, que se superpone ampliamente con ORF2 y es el más corto de los marcos de lectura abierta que codifica una pequeña fosfoproteína inmunogénica 123 aminoácidos (14,5 kDa), que se asocia con el citoesqueleto, lo que sugiere un posible papel en el montaje de virus de las partículas[21,23,24,31,34]. El virus de Hepatitis E es único entre los

virus de hepatitis conocidos, en los que tiene un reservorio animal. En contraste con los seres humanos, cerdos y otras especies de animales mamíferos infectados por el VHE generalmente permanecen asintomáticos, mientras que los pollos infectados por VHE aviar pueden desarrollar una enfermedad conocida como síndrome de la hepatitis-esplenomegalia[32]. Los genomas se dividen en cuatro grandes grupos genéticos:

1. Sur-Este de Asia (Birmania, algunas cepas de la India), del Norte y de Asia Central (las cepas procedentes de China, Pakistán, Kirguistán y unos pocos de la India), y las cepas del norte de África forman un genotipo algo heterogéneo.
2. La única de América del Norte (México) cuenta con un aislamiento en segundo lugar.
3. Los EE.UU. y aislados de cerdos constituyen un tercio.
4. Un subconjunto de los aislados procedentes de China y la mayoría de los aislados de Taiwán constituyen un grupo recientemente descrito cuarto.

Aislados genéticamente heterogéneos de varios países europeos han sido designados nuevos genotipos, pero, en este momento, probablemente se debe agrupar con los aislamientos de Estados Unidos en un amplio grupo heterogéneo[21,23,24,31,34]. Dos nuevos aislados del VHE se han descrito recientemente en la Argentina. A diferencia de todos los aislados descritos anteriormente, que representan dos subtipos diferentes de un nuevo genotipo de VHE[47]. El genoma de la especie porcina VHE, una cepa animal de VHE, recientemente se ha identificado y caracterizado. El gen de cápside (ORF2) de las acciones HEV porcina alrededor del 80% de identidad de secuencia en el nivel de nucleótidos y aproximadamente 92% de identidad en el nivel de aminoácidos con la de las cepas de VHE humanos. El ORF3 de VHE porcino tiene aproximadamente 84% de identidad de secuencia de nucleótidos y alrededor del 80% de la identidad de aminoácidos con VHE humano. Los epítopos importantes parecen existir cerca de los extremos carboxilo de ORF2 y ORF3. Epítopos contenidos en ORF2 son más conservados (90,5%) que epítopos contenidos en ORF3 (73,5%) en diferentes cepas. Recientemente[38] un análisis de secuencias del genoma completo o concatenados con ORF1/ORF2 de secuencias de aminoácidos indican que las variantes de HEV más estrechamente relacionados a aquellos que infectan a los seres humanos pueden dividirse consistentemente en seis genotipos (tipos 1 a 4 y dos genotipos adicionales de jabalí). Las variantes aisladas de conejos, estrechamente relacionados con el genotipo 3, ocupan una posición intermedia. Análisis de secuencias de aminoácidos de estos virus con las variantes más divergentes de pollos, murciélagos y roedores en tres regiones conservadas subgenómicos (residuos 1 a 452 ó 974 hasta 1.534 de ORF1 o residuos 105 a 458 de ORF2) proporcionó apoyo consistente para una división en 4 grupos, correspondientes a HEV variantes que infectan los seres humanos y cerdos, los que infectan ratas y hurones, los de los murciélagos, y los de los pollos[38].

Estudios Serológicos del Virus de Hepatitis E:

Las pruebas serológicas para anticuerpos anti-VHE en base a secuencias expresadas ORF2 son más sensibles para la detección de IgM e IgG anti-VHE que son las pruebas basadas en antígenos que contienen secuencias de ORF3. Las proteínas expresadas a partir de ORF2 miden anticuerpos que se correlacionan con la protección contra la hepatitis E, mientras que tal correlación se ha demostrado para los anticuerpos a ORF3. Los anticuerpos contra VHE porcino presentan reacción cruzada con antígenos de la cápside de las cepas de VHE humano. No existe reactividad cruzada, ni serológica o hibridación entre el VHE y otros virus de hepatitis.

Comportamiento Físico-Químico del Virus de Hepatitis E:

El VHE es muy sensible a altas concentraciones de sal (CSCL). VHE deben almacenarse a bajas temperaturas, a pesar de que se degrada rápidamente cuando congelación-descongelación. Los viriones se mantienen inalterados después de la exposición a la trifluorotrichloroethane.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El virus de la hepatitis E (VHE) es un patógeno de importancia en salud pública, sobre todo en países en vías de desarrollo[5,6,7,10,12,13,14,25]. En humanos se ha

descrito que la transmisión se produce por contacto directo vía oral-oral, o fecal-oral[5,12,13,14,25]. Por lo tanto las condiciones sanitarias inadecuadas, podrían favorecer la infección. En animales las tasas de prevalencia más altas se han obtenido en aquellos que se mantienen bajo hacinamiento. Además es factible la transmisión iatrogénica, por limpieza y desinfección inadecuada de equipos endoscópicos[13,14,25]. Aunque vía parenteral y perinatal se han implicado. El agua contaminada con heces puede jugar un papel muy importante en la difusión de la infección[5,6,7,10,12,13,14,25]. En el hombre, la infección por VHE es autolimitante y no progresa a la cronicidad[9,10,11,12,13,14]. Además, provoca cuadros de hepatitis fulminante en mujeres embarazadas, alcanzando hasta un 20% de letalidad. El virus de la Hepatitis E es la mayor causa de Hepatitis virales en muchos países desarrollados[9,10,11]. Los reservorios para el virus de hepatitis E son animales salvajes y domésticos, especialmente el cerdo (*Sus scrofa*) siendo un virus zoonotico[33]. Las cepas del VHE aisladas en humanos tienen una estrecha relación genética con cepas halladas en cerdos, ratas y pollos. También se han determinado anticuerpos anti-VHE en bovinos, primates y roedores. A nivel mundial se han efectuado diversos estudios de virus E mediante ELISA en seres humanos[5,6,7,10,12,13,14,25], que revelan una prevalencia promedio entre 4 a 7%[5,6,7,10,12,13,14,25]. En un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud en 2012 Prevalencia Global de la infección y susceptibilidad del virus de Hepatitis E y una revisión sistemática.

Varios casos esporádicos de hepatitis E y algunos pequeños brotes de hepatitis E, por lo general relacionado con la propagación zoonótica, se han descrito desde Japón, Singapur y República de Corea. Hepatitis E representa menos del 5% de todos los casos con aguda hepatitis o hasta el 10% de los casos de hepatitis no-AC en Japón. Seroprevalencia tasas de anticuerpos del virus de la hepatitis E en los grupos de población general han estado en el rango de 5% a 15% en esta región. En esta región, las epidemias de hepatitis E se han registrado en Kirguistán, Tayikistán y Turkmenistán. No se han descrito brotes desde 1987. La hepatitis E también representó una buena parte de los casos esporádicos de hepatitis aguda en Uzbekistán (22% de los casos) y en Tayikistán (42% de los casos), pero no en Mongolia. Sólo los datos de seroprevalencia limitadas están disponibles en esta región. Los anticuerpos anti-VHE se encontraron en el 11% de los adultos en un estudio realizado en Mongolia, y en el 4% de las personas sanas en Uzbekistán. No hay circulación de la hepatitis E, se detectó en un estudio de Armenia. No hay reportes de hepatitis E en Azerbaiyán, Georgia y Kazajstán.

Las grandes epidemias de hepatitis E se han descrito desde China. Se ha informado de otros países que no hay brotes. Una gran proporción (20%-50%) de los casos con hepatitis aguda en esta región es causada por la hepatitis E. La seroprevalencia de anticuerpos anti-VHE anticuerpos en la región ha variado del 10% al 50%, lo que indica que la hepatitis E es hiperendémica en esta región. Los brotes de tamaño variable se han registrado en la mayoría de los países de esta región. Algunos de estos brotes han afectado a varios miles de personas. En la mayoría de los estudios de la hepatitis esporádica aguda e insuficiencia hepática fulminante en la región, 20-60% de los pacientes se han relacionado con la infección por el virus de la hepatitis E. Entre las mujeres embarazadas con estas enfermedades, las tasas de infección por VHE por lo general han sido más altos que los pacientes no embarazadas. Las tasas de seroprevalencia de la exposición previa a HEV son, sin embargo, relativamente bajos, siendo el 10% y el 40% en la mayoría de los estudios. En general, la enfermedad de la hepatitis E es altamente endémica en esta región. Los brotes de comprobada o sospechada (a base de agua, NANB) hepatitis E se ha informado de Indonesia, Myanmar y Vietnam. Sin embargo, la proporción de los casos de hepatitis virales atribuibles a la infección por VHE (sobre la base de IgM anti-VHE) ha sido por lo general por debajo del 10%. La seroprevalencia de anticuerpos anti-VHE ha variado desde niveles muy bajos a 50%. Dos estudios seroepidemiológicos de la hepatitis E están disponibles a partir de esta región, cada uno desde Australia y Nueva Zelanda. En estos estudios, los anticuerpos anti-VHE IgG fueron detectados en 0,4% y 4%, respectivamente, de los sujetos estudiados. Además, en un estudio, el 3,5% de las personas hospitalizadas en Australia para las condiciones asociadas con la hepatitis tenían anticuerpos anti-VHE. En algunos estudios pequeños, se detectó infección por VHE en un pequeño porcentaje (3% a 19%) de los pacientes con hepatitis NANB no complicada o fulminante. Los casos ocasionales de autóctono adquiridos con hepatitis E

aguda han sido reportados. Sin embargo, ninguna de letalidad. Se informaron estudios o brotes. en Cuba, la hepatitis E ha causado varios brotes pequeños, así como 19% a 33% de los casos con hepatitis E. Esporádicos. En el único estudio de Belice, la hepatitis E no se encontró ser causa de ictericia. Los datos sobre seroprevalencia de anti-HEV están disponibles en Cuba y Guyana Francesa. Las tasas de seroprevalencia fueron de 1,1% a 5,3% en Cuba y el 6,4% en la Guayana Francesa. No hay informes sobre la infección por VHE de Anguila, Antigua y Barbuda, Aruba, Bahamas, Barbados, Bermuda, Islas Vírgenes Británicas, Islas Caimán, República Dominicana, Dominica, Grenada, Guadalupe, Guyana, Haití, Jamaica, Martinica, Montserrat, Antillas Neerlandesas, Saint Kitts y Nevis, Santa Lucía, San Vicente, Suriname, Trinidad y Tobago, Islas Turcas y Caicos. Se dispone de datos de sólo unos pocos países de la región, a saber, Albania, República Checa, Hungría y Kosovo. En los estudios epidemiológicos, la seroprevalencia las tasas han variado mucho de un 2,5% en los refugiados kosovares, 2% al 9,7% en Albania, y el 27,8% en la República Checa. HEV ha sido responsable en la región sólo por un pequeña proporción de casos con hepatitis aguda, incluyendo 2,4% de todos los pacientes con hepatitis aguda en Albania, y el 1,1% de los pacientes con hepatitis no-AC en Hungría. En un brote de hepatitis A entre los refugiados de Kosovo que regresan a casa, algunas personas tenían evidencia de infección por VHE. Informaron de la región no haber brotes de hepatitis E, informes de casos, series de casos o estudios de letalidad. La mayoría de los artículos publicados en esta región son de Rusia. No hay brotes que han sido reportados. Hepatitis E representa solamente algunos casos de hepatitis aguda en la región y la tasa de prevalencia de anticuerpos anti-VHE ha estado por debajo de 2%, excepto en un estudio en el que era casi un 18% entre los niños rusos. En la República de Moldova, la tasa de prevalencia de anticuerpos en un estudio fue cerca de 25%. Los datos procedentes de Bielorrusia y Ucrania son bastante limitados. No hay estudios disponibles de Estonia, Letonia y Lituania. No hay epidemias de hepatitis E que se hayan registrado en la región. Varias pequeñas series de casos de los pacientes con hepatitis E no relacionado con viajar a áreas donde la hepatitis E es endémica; la mayoría de ellos han sido a partir del año 2000, y preferentemente haber afectado a personas ancianas y hombres. VHE es responsable de menos del 5% de los casos con hepatitis aguda en esta región, pero era tan alto como el 10% en algunos estudios. Los anticuerpos contra VHE han sido encontrados en una pequeña proporción (0% a 10%) de personas sanas en la mayoría de los estudios; en algunos estudios se encontró que las tasas más altas eran de hasta 20%. La mayoría de los estudios realizados en esta región son de Bolivia. Estos han informado de anti-VHE tasas de seroprevalencia que varían entre el 1,7% y el 16,2%, sin diferencias de género. No hay brotes o de series de casos de hepatitis E que se hayan registrado en la región. Dos brotes de hepatitis E se registraron en México en 1980. No hay informes publicados de brote después. Los estudios realizados en México sugieren la presencia de anticuerpos anti-VHE en un 6,3 a 10,5% de la población, con mayores tasas de seroprevalencia entre las personas mayores. Sin embargo, un estudio informó una tasa de seroprevalencia mucho menor del 0,6% entre las mujeres embarazadas. En algunos estudios, la mayor tasa de seroprevalencia fue mostrada entre las personas con menor situación socioeconómica. En Venezuela, las bajas tasas de seroprevalencia similares fueron encontrados en las mujeres embarazadas, con la más alta tasa entre los del grupo de bajos ingresos (1,9%) que entre los de medio y grupo de altos ingresos (1,3%). En Nicaragua, la prevalencia de anticuerpos del VHE estuvo entre 4,6% y 8,0%, con tasas más altas entre los adultos. No hay datos elegibles en Colombia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras y Panamá. Estudios realizados en Chile muestran que el VHE es una causa menor de la hepatitis aguda en la región. Del mismo modo, en la Argentina, el VHE fue responsable de aproximadamente un 10% de los niños con insuficiencia hepática aguda. La seroprevalencia de anticuerpos anti-VHE en donantes de sangre asintomáticos y otros grupos de la población de la región también fue baja en Chile, Argentina y Uruguay, siendo 1% a 8% en varios estudios. En esta región, los datos están disponibles sólo en Brasil. No hay datos disponibles de Paraguay.

Los estudios sobre población brasileña muestran la tasa de prevalencia de alrededor del 3% en los adultos, y alrededor de 4,5% entre los niños. Por lo tanto, la prevalencia de la infección por VHE en esta región parece ser baja. Las epidemias de hepatitis E en esta región se

han descrito desde Argelia, Libia, Marruecos y Turquía. La hepatitis E es responsable de una proporción variable de los casos de hepatitis aguda en esta región, en la mayoría de los estudios, este ha sido 20% a 60%. La seroprevalencia de anticuerpos anti-VHE en la mayoría de los países ha sido hasta 20%, pero en varios estudios en Egipto ha sido hasta el 80%. Esta región tiene una tasa de endemicidad de hepatitis E baja aparente. Sólo los casos ocasionales autóctona de la hepatitis E se ha informado de los Estados Unidos de América. No se han registrado brotes. Un informe del Canadá sugiere una tasa de seroprevalencia del 3% en una comunidad Inuit remoto. Dos estudios realizados en EE.UU. muestran bajas tasas de seroprevalencia (0,4% entre las mujeres embarazadas, y 0% -3,3% entre los donantes de sangre). Sin embargo, otros dos estudios mostraron mucho más alto tasas de prevalencia de anti-VHE de 18,3% y 13,7% al 31% en diferentes estados. La razón para esta diferencia no está clara. No hay informes de un brote, de serie de casos o de letalidad de esta región. Sólo un estudio seroepidemiológico de la hepatitis E se ha informado de la Región de Oceanía. En este estudio, alrededor del 2% de los hombres jóvenes y sanos en Nueva Caledonia fueron positivos para anti-HEV. Estudios han informado que ningún caso de series de casos o casos fatales se han registrado en esta región. Desde varios países, no existen datos sobre la hepatitis E o no se encuentran disponibles. Un brote de hepatitis E en 2002 se informó de la República Centroafricana. Entre las poblaciones sanas, anticuerpos anti-VHE tasas de seroprevalencia del 24% en La República Centroafricana, de ninguno a 14% en Gabón, y del 13% en Angola ha sido reportado. No se reportan brotes, los estudios sero-prevalencia, de series de casos o estudios de letalidad han sido reportado en Congo, República Democrática del Congo o Guinea Ecuatorial. Ningún país de la región ha informado, no haber estudios de letalidad. En esta región, las epidemias de hepatitis E se han registrado en varios países.

La hepatitis E es también responsable de 20% a 60% de los casos de hepatitis aguda o generales entre las mujeres embarazadas con hepatitis aguda en esta región. Anticuerpos del VHE han sido detectados en hasta aproximadamente 20% de las personas sanas en esta región. Los brotes de hepatitis E, o transmitidas por el agua NANB hepatitis epidemias están disponibles en Botswana y Namibia. Estos brotes han afectados a varios cientos de personas. Dos estudios de seroprevalencia están disponibles en Sudáfrica. Estos mostraron contra VHE tasas de seroprevalencia del 2% y 10,7%. En este último estudio, la seroprevalencia varió desde 5,8% a 19,1% con la región, y el aumento con la edad. No se encontraron estudios elegibles de Lesotho o Zimbabwe. Ningún estudio en la población nativa estaba disponible en Swazilandia. El cerdo se considera como el mejor modelo para el estudio de la infección por el virus de la Hepatitis E en humanos[26,27,28,29]. Es usualmente transmitida por el consumo de comidas, aguas contaminadas con heces de humanos y cerdos. Actualmente los casos de humanos de Hepatitis E han sido asociados al consumo de carne y productos de cerdos salvajes[27,28,29]. En Venezuela existen reportes en humanos de anticuerpos contra el virus de hepatitis E en Caracas 1,6% (3/184), Estado Apure 3,9% (8/294) y Estado Amazonas 5,4% (12/223)[19,20,21,22]. Este virus es de transmisión fecal-oral, por aguas contaminadas con heces infectadas[33]. El rango de la infección en humanos adultos es entre 15-30 años de edad, con una tasa de mortalidad entre 0,5-3,0%. Sin embargo, la tasa de mortalidad en mujeres durante la preñez es de 15-25%. La muerte de madres y fetos (humanos), abortos, nacidos prematuros, nacidos débiles, nacidos muertos antes del año es común producto de la complicación por infección con virus de la hepatitis E durante la preñez[3,5,6,'7,33]. También se han descrito otras vías de transmisión como la vertical, parenteral y alimentaria[2,5,6]. Esta última vía de transmisión parece ser cada vez más importante debido a los casos documentados tras la ingestión de carne cruda de animales como cerdo, ciervo y jabalí[2,5,6,7].

Patogenia de la infección por el virus de Hepatitis E:

El período de incubación va de 15 a 60 días. Los síntomas son similares a los de otras hepatitis agudas virales: Ictericia, fatigabilidad, náuseas, dolor en hipocondrio derecho, fiebre baja y hepatomegalia. Con menos frecuencia hay diarrea, prurito, artralgias y urticaria. Un 0,5 a 3% de los casos se presentan como hepatitis aguda fulminante. Un rasgo característico de la infección es la elevada tasa de mortalidad entre mujeres embarazadas, que se aproxima al 20%, principalmente

durante el 3er. Trimestre[32,35,37] y otras asociadas a otras enfermedades subyacentes[44,45]. En esta población la mortalidad puede llegar a ser del orden del 25%. El VHE se excreta desde el hígado a través del conducto biliar común hacia el duodeno del intestino delgado. La supervivencia en el tracto gastrointestinal sugiere una relativa estabilidad al ácido y alcalino en suaves condiciones. La cantidad de viriones infecciosos eliminados en las heces durante la infección es baja. El VHE no se asocia con enfermedad hepática crónica o viremia persistente. Se ha reportado coagulación intravascular diseminada (CID) en asociación con esta enfermedad; su período de incubación medio tras la exposición es de seis semanas. El sitio primario de replicación no ha sido identificado, pero se presume que sea en el tracto digestivo. No está claro cómo el virus alcanza el hígado, pero ocurre presumiblemente por la vena porta. Se replica en el citoplasma de los hepatocitos[13] y es liberado en la bilis y la sangre por mecanismos que aún no se comprenden totalmente. Los valores de las enzimas hepáticas hicieron pico el día 46. Los anticuerpos anti-VHE se detectaron primero el día 41 y eran todavía detectables dos años después. La viremia y liberación del virus en las heces ocurre en la fase pre-ictérica y dura hasta 10 días en la enfermedad clínica. Ambos tipos de anticuerpos contra el VHE, IgM e IgG, se detectan temprano en el curso de la enfermedad. La IgM anti-VHE permanece hasta 6 meses y desaparece a partir de entonces, mientras que la IgG anti-VHE es de larga duración y quizás de naturaleza protectora[13,22,23,32]. La mortalidad de la hepatitis E varía ampliamente, pero ha sido tan alta como 1%, comparada con 0,2% con la hepatitis A[31]. Sin embargo, uno de los rasgos clínicos distintivos de la hepatitis E es la incrementada incidencia y severidad en mujeres gestantes[37]. En contraste, ninguno de los otros 4 virus reconocidos causa hepatitis severa durante el período de gestación[31]. Los estudios clínicos han demostrado que la elevación de los niveles de alanina aminotransferasa (ALAT) sérica ocurre como un pico único, que coincide con el inicio de la ictericia[37], la cual es similar a las otras formas de hepatitis, aunque ha sido también observado en algunos pacientes un patrón bifásico de elevación de las enzimas[37]. La persistencia de la IgM anti-VHE, por lo menos por 21 meses en un caso, y la viremia prolongada (42-112 días) en por lo menos 4 pacientes, ha sido reportada con la liberación fecal hacia la séptima semana de la enfermedad, después de la recuperación clínica y bioquímica[32]. La prolongada liberación puede ser responsable de la contaminación de las fuentes de agua y de la enfermedad epidémica o esporádica[32]. En mujeres embarazadas la hipótesis es como sigue: daño por el virus a las células sinusoidales, particularmente a las de Kupffer, lo que disminuye su habilidad para proteger los hepatocitos contra las endotoxinas originadas por las bacterias Gram negativas del tracto intestinal; daño directo de los hepatocitos por las endotoxinas; y daño secundario mediado por la liberación de eioconosoides, que conduce a una atracción quimiotáctica de neutrófilos mediada por prostaglandinas, y edema y colestasis mediados por leucotrienos. La mayor sensibilidad de las mujeres gestantes ante tal efecto mediado por las endotoxinas, está bien reconocida y podría explicarla mortalidad de la hepatitis E durante el embarazo[32].

El Virus de Hepatitis E en los animales domésticos:

En los animales domésticos en relación al VHE es necesario considerar que se pueden comportar como reservorios, los cuales perpetúa y mantiene la supervivencia del virus. Las cepas del VHE aisladas en humanos tienen una estrecha relación genética con cepas halladas en cerdos, ratas y pollos[32]. Se han determinado anticuerpos anti-VHE en bovinos, primates y roedores[32]. La identificación y caracterización de un número de cepas de VHE en animales de cerdos, pollos, conejos, ratas, mangostas, ciervos, y, posiblemente, ganado vacuno y ovino, han ampliado considerablemente la gama de huéspedes y la diversidad de VHE[39]. La capacidad demostrada de infección entre especies por algunas cepas de animales de HEV plantea problemas de salud pública para la infección por VHE zoonótica. Los cerdos son un reservorio reconocido por HEV y los manipuladores de cerdo tienen un mayor riesgo de infección por VHE zoonótica[39]. Los casos esporádicos de hepatitis E han sido definitivamente vinculados con el consumo de carne cruda o mal cocida de animales como el hígado de cerdo, embutidos y carnes de venado. Además, puesto que las grandes cantidades de virus excretados en las heces, la aplicación al suelo de estiércol animal y escurrimientos, pueden contaminar el agua de riego y potable con la contaminación concomitante

de los productos o los mariscos. VHE ARN de origen porcino se ha detectado en estiércol de cerdo, aguas residuales y ostras, y el consumo de moluscos contaminados también ha sido implicado en casos esporádicos de hepatitis E. Por lo tanto, las cepas de VHE animales no sólo plantean un riesgo zoonótica sino también los alimentos y preocupaciones de seguridad ambiental[39].

Aves de corral: En aves de corral (en explotaciones comerciales en Ontario, Canadá), se ha reportado la presencia del virus de Hepatitis E, sobre las 37 semanas del ciclo productivo, se observó un aumento de la mortalidad, siendo la mortalidad mensual de 0,34% durante 20 semanas con evidencias de disminución del consumo de alimento, reducción en la ganancia diaria de peso con baja producción. Los hallazgos de necropsia son caracterizados por hepatitis aguda periportal, degeneración grasa hepática, esplenomegalia, hemorragia esplénica, vasculitis y amiloidosis[34] el aislamiento viral evidenció la presencia del Virus de Hepatitis E y por diagnóstico molecular específicamente PCR se detectó ARN del virus de Hepatitis E[3,34]. Un 62% de identidad de la secuencia del gen de la helicasa del virus de la hepatitis E humana (VHE), cebadores diseñados a partir de este fragmento de 523 pb fueron capaces de amplificar un producto de 490 pb a partir de hígados de pollos infectados por el virus, pero no pollos de rebaños libres de virus[34]. Un reciente estudio en Brasil sugiere una prevalencia 20% en pollos[40]. En Hungría en 2005 en explotaciones comerciales avícolas se reportó un síndrome de baja producción caída en la producción de huevo, con depresión y aumento leve en la tasa de mortalidad. Los resultados serológicos y moleculares confirmaron la presencia del virus de Hepatitis E. Estas observaciones coinciden con lo reportado en América del Norte y en Australia[3,7,8].

En suinos: Se han reportado como susceptibles a la infección por VHE los cerdos[1,6,8,18,19,39,41,42] . El virus de Hepatitis E, se ha detectado mediante técnicas de biología molecular específicamente PCR, Hibridización *in situ,* principalmente en hepatocitos, así como en otros tejidos lo cual ha sido un importante avance para el estudio de la infección epidemiologia y patogenia de este virus en el cerdo y en los animales domesticos. Resulta interesante observar que los cerdos infectados experimentalmente, al contrario de los primates, desarrollan ictericia, lo que sugiere que la enfermedad es relativamente severa[1,6,8]. En un estudio comparativo en China de un grupo de cerdos alimentados con residuos de cocina y otro grupo con dieta basada en alimentos comerciales, se demostró la infección por el VHE en cerdos a los 7 días ≤ 0.05 post consumo de alimentos de residuos de cocina[42]. En un reciente estudio en Brasil reportan una prevalencia de 24,3%[40].

En bovinos y pequeños rumiantes: Estudios actuales sugieren la presencia del virus de la hepatitis E en ganado bovino, a partir de tres meses de edad, esto fue determinado mediante un estudio serológico y molecular a partir de muestras de sangre y heces[17,18,30]. Así como una prevalencia de 1,42%[40].

En caninos y felinos: Los pequeños animales caninos y felinos son susceptibles de infecciones asociadas al virus de hepatitis E y se pueden comportar como posibles reservorios. Estudios serológicos y moleculares sugieren la presencia del virus de hepatitis E en perros y gatos de Japón, Ghana[4,28]. En caninos de Brasil 6,97%[40]. En un estudio se encontró que el 60% de los pacientes reportaron que poseen animales de compañía, una proporción más alta que la proporción de hogares que poseen los animales en el Reino Unido para los gatos (25%) y perros (21%). Hallazgos similares han sido reportados en los Países Bajos. A pesar de esta diferencia podría reflejar el hecho de que la propiedad del animal doméstico es mayor entre las personas de edad, una alta prevalencia de anticuerpos anti-VHE se ha encontrado entre los perros en la India y gatos en Japón, y un paciente de la hepatitis E de Japón de propiedad de un gato doméstico, que fue positivo para anticuerpos contra el VHE, todos los cuales indican que los animales domésticos pueden ser un reservorio potencial de infección[4,28].

Ratones: Se han reportado como susceptibles a la infección por VHE a los ratones[32]. El VHE se detectó también por IME en la sangre de 5 de 23 ratas y ratones salvajes atrapados en la cercanía de un brote de hepatitis E en Kirguizia[32]. La infección experimental de ratas de laboratorio con el VHE también se ha reportado[32]. En un estudio más reciente se reporto una prevalencia de 50% del VHE en roedores[40]. Se observaron cambios histopatológicos y/o antígenos virales en el duodeno, el bazo y en los ganglios linfáticos mesentéricos y en

células mononucleares periféricas de la sangre de estas ratas. Ello sugiere que la replicación del VHE en ratas ocurre en estos tejidos al mismo tiempo que ocurre en el hígado[32]. Estas cepas del VHE en animales fueron diferentes de las previamente conocidas, pero genéticamente estuvieron muy relacionadas con las nuevas cepas del VHE identificadas en humanos.

Primates: Cierto número de especies de primates han sido utilizados para estudios de transmisión del VHE. Los primates son susceptibles a la infección con VHE, los cuales incluyen especies del viejo mundo, como chimpancés, macacos (*cynomolgus rhesus* y monos de cola de cerdo) y monos verdes africanos, y especies del Nuevo Mundo, tales como tamarines, monos lechuza y monos ardilla. De estas, las más útiles han sido los monos *cynomolgus* y *rhesus*. El VHE ha sido transmitido a primates, tanto por vía intravenosa como por vía oral, pero esta última es menos sensible. El curso de la infección experimental en primates es similar al del hombre. El período de incubación es generalmente de 3 a 8 semanas, aunque también se han observados períodos distintos de incubación. La elevación de las enzimas es usualmente unimodal, pero se han reportado también curvas bimodales. La viremia pico y el pico de liberación del VHE en las heces ocurre durante el período de incubación y de enfermedad aguda temprana. La detección de antígenos del VHE en el hígado es generalmente paralela con la viremia y la liberación fecal. La replicación del VHE en el hígado ha sido demostrada mediante la detección de la cadena negativa del ARN del VHE en los hígados de los monos *Rhesus* infectados experimentalmente. Los cambios histopatológicos en el hígado corren paralelos con las evidencias bioquímicas de hepatitis, con resolución en todos los casos. Como en la hepatitis A, la respuesta inmune de primates a la hepatitis E aparece tarde en el período de incubación o durante la fase aguda de la enfermedad y se caracteriza por una respuesta vigorosa de la IgM y la IgG anti-VHE[32]. La viremía puede persistir por algún tiempo después de la aparición de los anticuerpos séricos, lo que sugiere la presencia de inmunocomplejos. Se ha detectado anti-VHE adquirido naturalmente en monos *cynomolgus* capturados, en cautiverio y, recientemente, en ganado (vacas, ovejas y chivos), lo cual sugiere que puede ocurrir la diseminación zoonótica del VHE[32]. En un estudio reciente de la infección por el VHE, en monos a largo plazo de infección natural y transmisión en condiciones de laboratorio con aislamiento. El análisis filogenético de este virus indicó ser el genotipo 3 y el análisis BLAST, presentó homologías a cepas aisladas a partir de cerdos en Japón con un 92-93% (AB248521, AB248522 y AB481226)[43]. Sin embargo, no se estableció una evidencia que indique que el virus de VHE se transmita a partir de cerdos o jabalíes a los monos[32].

EN CONCLUSIÓN

El virus de Hepatitis E es de gran importancia desde el punto de vista de la salud pública. Los animales domésticos y otras especies se pueden comportar como reservorios potencialmente infecciosos. El riesgo de infección para el humano es inminente ya sea por consumo de alimentos de origen animal contaminado, aguas contaminadas y transmisión directa oral-oral, oral-fecal. Alimentos de origen animal sin la inspección sanitaria que garanticen la calidad e inocuidad, deben ser considerados como un elemento infeccioso potencial a nivel de mataderos industriales y sobre toda la cadena de comercialización.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (CDCH) PI-11-8150-2011/1

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Sep; 24(9):1484-93.

(2) Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Jan; 26 Suppl 1:72-82.

(3) Agunos AC, Yoo D, Youssef SA, Ran D, Binnington B, Hunter DB. Avian hepatitis E virus in an outbreak of hepatitis-splenomegaly syndrome and fatty liver haemorrhage syndrome in two flaxseed-fed layer flocks in Ontario. Avian Pathol. 2006 Oct; 35(5):404-12.

(4) Andrew A, Adjei·Yao Tettey, John T Aviyase, Clement Adu-Gyamfi, Samuel Obed, Julius AA Mingle,Patrick, F Ayeh-Kumi and Theophilus K Adiku. Hepatitis E virus infection is highly prevalent among pregnant women in Accra, Ghana. *Virology Journal* 2009, 6:108.

(5) Banks M, Bendall R, Grierson S, Heath G, Mitchell J, Dalton H. Human and porcine hepatitis E virus strains, United Kingdom. Emerg Infect Dis. 2004 May; 10(5):953-5.

(6) Banks M, Heath GS, Grierson SS, King DP, Gresham A, Girones R, Widen F, Harrison TJ. Evidence for the presence of hepatitis E virus in pigs in the United Kingdom. Vet Rec. 2004 Feb 21; 154(8):223-7.

(7) Brassard J, Gagné MJ, Généreux M, Côté C.Detection of Human Foodborne and Zoonotic Viruses on Irrigated, Field-Grown Strawberries. Appl Environ Microbiol. 2012.

(8) Bihl F, Negro F. Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans. J Antimicrob Chemother. 2010 May; 65(5):817-21.

(9) Bing Du Xue Bao. Detection and sequences analysis of bovine hepatitis E virus RNA in Xinjiang Autonomous Region. Hu GD, Ma X. 2010 Jan; 26(1):27-32.

(10) Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, Jardi R, MartIn M, Bofill-Mas S, Girones R. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. Emerg Infect Dis. 2003 Apr; 9(4): 448-54.

(11) Choi C, Ha SK, Chae C. Development of nested RT-PCR for the detection of swine hepatitis E virus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues and comparison with in situ hybridization. J Virol Methods. 2004 Jan; 115(1): 67-71.

(12) Cooper K, Huang FF, Batista L, Rayo CD, Bezanilla JC, Toth TE, Meng XJ. Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations. J Clin Microbiol. 2005 Apr; 43(4):1684-8.

(13) Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS and Kasper DL (eds.) Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hjill Inc. 1994; 266:1471-2.

(14) Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, Bell BP, Mast EE, Dadu A, Culver D, Iarovoi P, Robertson BH, Margolis HS. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. J Infect Dis. 2001 Dec 15; 184(12): 1594-7.

(15) Fu H, Wang L, Zhu Y, Geng J, Li L, Wang X, Bu Q, Zhuang H. Analysing complete genome sequence of swine hepatitis E virus (HEV), strain CHN-XJ-SW13 isolated from Xinjiang, China: putative host range, and disease severity determinants in HEV. Infect Genet Evol. 2011 Apr; 11(3): 618-23.

(16) Galiana Salceda Fernández-Barredo y María Teresa Pérez-Gracia. Prevalencia del virus de la hepatitis E (VHE) y factores de riesgo en trabajadores de explotaciones porcinas y donantes voluntarios. Enferm InfeccMicrobiolClin. 2010; 28(9):602–607.

(17) Goens SD, Perdue ML. Hepatitis E viruses in humans and animals. Anim Health Res Rev. 2004 Dec; 5(2):145-56.

(18) Goens S, Botero S, Hare Jr WR, Meng XJ, Perdue ML. Serological evidence for a hepatitis e virus of cattle. American Society for Virology Meeting. 2003.

(19) Ha SK, Chae C. Immunohistochemistry for the detection of swine hepatitis E virus in the liver. J Viral Hepat. 2004 May; 11(3):263-7.

(20) Halbur PG, Kasorndorkbua C, Gilbert C, Guenette D, Potters MB, Purcell RH, Emerson SU, Toth TE. Meng XJ. Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. J Clin Microbiol. 2001 Mar; 39(3):918-23.

(21) Hepatitis E. WHO/CDSCSR/EDC/2001.12. World Health Organization, 2001.

(22) Kabrane-Lazizi Y, Meng XJ, Purcell RH, Emerson SU. Evidence that the genomic RNA of hepatitis E virus is capped. J Virol. 1999 Oct; 73(10):8848-50.

(23) Krawczynski K, Kamili S, Aggarwal R. Global epidemiology and medical aspects of hepatitis E. Forum (Genova). 2001 Apr-Jun; 11(2):166-79.

(24) Khuroo MS, Kamili S. Hepatitis E: From hypothesis to reality (editorial). Indian J Gastroenterol 1994; 13:39-43.

(25) Liu P, Li L, Wang L, Bu Q, Fu H, Han J, Zhu Y, Lu F, Zhuang H. Phylogenetic analysis of 626 hepatitis E virus (HEV) isolates from humans and animals in China (1986-2011) showing genotype diversity and zoonotic transmission. Infect Genet Evol. 2012 Mar; 12(2):428-34.

(26) Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. J Clin Microbiol. 2002 Jan; 40(1):117-22.

(27) Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. Vet Microbiol. 2010 Jan 27; 140(3-4):256-65.

(28) Meng XJ. Recent advances in Hepatitis E virus. J Viral Hepat. 2010 Mar; 17(3):153-61.

(29) Meng XJ. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. Virus Res. 2011 Oct; 161(1):23-30.

(30) Mochizuki M, Ouchi A, Kawakami K, Ishida T, Li TC, Takeda N, Ikeda H, Tsunemitsu H. Epidemiological study of hepatitis E virus infection of dogs and cats in Japan. Vet Rec. 2006 Dec 16; 159(25):853-4.

(31) Morgan D. Emerging Infections and Zoonoses Department, Centre for Infections. Emerging Infectious Diseases. 2008; 14(1):165-167.

(32) Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. Vet Res. 2010 Nov-Dec; 41(6):46.

(33) Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. Vet Res. 2010 Nov-Dec; 41(6):46.

(34) Payne CJ, Ellis TM, Plant SL, Gregory AR, Wilcox GE. Sequence data suggests big liver and spleen disease virus

(BLSV) is genetically related to hepatitis E virus. Vet Microbiol. 1999 Aug 16; 68(1-2):119-25.

(35) Purcell RH, Hepatitis E virus. En: Fields BN, Knipe DM, *et al*. eds. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996; 89:2831-43.

(36) Quintana-González, A. *Virus de la hepatitis E. Rev Biomed 2003; 14:165-189.*

(37) Smith JL. A review of hepatitis E virus. J Food Prot. 2001 Apr; 64(4):572-86.

(38) Smith DB, Purdy MA, Simmonds P. Genetic variability and the classification of hepatitis E virus. J Virol. 2013 Apr; 87(8):4161-9.

(39) Van der Poel WH, Verschoor F, Van der Heide R, Herrera MI, Vivo A, Kooreman M, de Roda Husman AM. Hepatitis E virus sequences in swine related to sequences in humans, The Netherlands. Emerg Infect Dis. 2001 Nov-Dec; 7(6):970-6.

(40) Vitral CL, Pinto MA, Lewis-Ximenez LL, Khudyakov YE, Dos Santos DR, Gaspar AM. Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005 Apr; 100(2):117-22.

(41) Wu JC, Chen CM, Chiang TY, Sheen IJ, Chen JY, Tsai WH, Huang YH, Lee SD. Clinical and epidemiological implications of swine hepatitis E virus infection. J Med Virol. 2000 Feb; 60(2):166-71.

(42) Xiao P, Li R, She R, Yin J, Li W, et al. (2012) Prevalence of Hepatitis E Virus in Swine Fed on Kitchen Residue. PLoS ONE 7(3): e33480.

(43) Yamamoto H, Suzuki J, Matsuda A, Ishida T, Ami Y, Suzaki Y, et al. Hepatitis E virus outbreak in monkey facility, Japan. Emerg Infect Dis. 2012 Dec; 18(12):2032-4.

(44) Yoo D, Giulivi A. Xenotransplantation and the potential risk of xenogeneic transmission of porcine viruses. Can J Vet Res. 2000 Oct; 64(4):193-203.

(45) Zaaijer HL, Mauser-Bunschofen EP, Ten Veen JH, Kapprell HP, Kok M, Van der Berg HM, *et al*. Hepatitis E virus antibodies among patients with hemophilia, blood donors, and hepatitis patients. J Med Virol 1995; 46:244-6.

Recibido: 20 de abril de 2012 / Aprobado: 27 de julio de 2013