



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGIA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

Prevalencia serológica de Virus de Hepatitis E en pacientes receptores de trasplante hepático en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA

DR. LUIS GERARDO CHAIRES GARZA

TUTOR DE TESIS:

DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ

DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

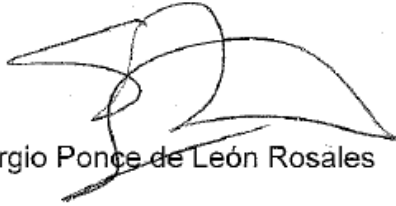


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ  
INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

DR. SALVADOR ZUBIRÁN

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

México, D.F.



Dr. Miguel Ángel Valdovinos

Profesor Titular del Curso de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe del Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Ignacio García Juárez

Director de Tesis

Médico adscrito a la clínica de Hígado, Dpto. Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## **Agradecimientos**

A mi esposa, hijo y padres por su paciencia y apoyo incondicional.

Al Dr. Ignacio García, tutor de tesis, por su incomparable ayuda constructiva y  
confianza.

Al Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila por sus excelentes aportaciones académicas.

## Índice

1. Introducción
2. Marco teórico
  - 2.1 Incidencia
  - 2.2 Virología
  - 2.3 Epidemiología
    - 2.3.1 Seroprevalencia del virus de hepatitis E
  - 2.4 Patogénesis e inmunidad
  - 2.5 Cuadro clínico y evolución del Virus de Hepatitis E en pacientes con trasplante hepático ortotópico
  - 2.6 Diagnóstico de la infección por Virus de Hepatitis E en pacientes con trasplante hepático ortotópico
  - 2.7 Tratamiento de la infección por virus de hepatitis E en trasplante hepático ortotópico
  - 2.8 Profilaxis de la infección por virus de hepatitis E
3. Hipótesis
4. Planteamiento del problema
5. Justificación
6. Objetivos
7. Diseño y métodos
8. Análisis estadístico
9. Resultados
10. Discusión
11. Figuras y tablas
12. Bibliografía

## **1ª Introducción**

En la última década ha incrementado la cantidad de trasplante hepático que se realiza en nuestro entorno, este auge del trasplante hepático va de la mano con la aparición de complicaciones. Una de estas complicaciones es la infección por virus de hepatitis E, misma que día con día se conoce más, esta complicación pudiera ser relevante en nuestro entorno y por ende estamos obligados a determinar la prevalencia de esta infección en esta población especial.

Podemos establecer que la infección por VHE amerita ser considerada dentro del diagnóstico diferencial de cualquier tipo de hepatitis en pacientes con el antecedente de trasplante hepático ortotópico, aun y cuando su prevalencia es baja, México es considerado un área endémica con altas tasas de prevalencia tanto en humanos como en animales que están destinado para su consumo humano. Esto cobra relevancia debido a que la posibilidad de que la infección progrese a ser crónica en pacientes inmunocomprometidos es alta, llevando al paciente nuevamente a cirrosis en un corto periodo de tiempo (21 meses postrasplante) esto sugiere que la respuesta inmune adaptativa juega un papel importante en el control de la infección de VHE.

## **2º Marco teórico**

### **2.1º Incidencia**

El virus de la hepatitis E (VHE) pertenece a la familia Hepeviridae (genero Hepevirus) responsable de la hepatitis E, enfermedad vieja recientemente descubierta en 1983 por M. S Balayan (49, 64,28), se denominó E por ser Entérica y Epidémica (50). El VHE se logró clonar y las primeras pruebas serológicas comenzaron a producirse en 1991 (51).

En las últimas décadas se ha demostrado que la incidencia de VHE está en aumento, lo anterior con relación a la evolución tecnológica en las pruebas

diagnósticas, más que a un verdadero aumento en el número de casos. Estudios recientes de Inglaterra, Japón y Francia mencionan que pudiera ser más común la infección por VHE comparada por la ocasionada por virus de hepatitis A (37). En Francia se detectó una incidencia de infección por VHE de 3.2 casos por 1000 personas con algún tipo de trasplante de órgano sólido, específicamente en trasplante hepático fue de 4.8 casos por 100 personas por año, cifra mayor que la incidencia observada en receptores de trasplante renal.

La trascendencia del estudio del VHE está en que cerca de un tercio de la población mundial habitan en áreas endémicas de VHE, con el consiguiente riesgo de infección (63). A nivel mundial se estima que se presentan 20 millones de infecciones/año en el mundo, más de 3 millones/año son agudas sintomáticas, traduciéndose a 70 000 mil muertes al año (16,58).

## 2.2° Virología

El VHE es un virus icosaedro no envuelto, su partícula mide de 27 a 34 nanómetros y cuenta con una cadena de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo de aproximadamente 7.2 Kb, esta estructura resiste a las condiciones ácidas y alcalinas leves del tracto gastrointestinal (50).

Su genoma tiene una diversidad extendida, cuenta con 4 genotipos que difieren en un 20% a nivel de nucleótidos (43) y cada uno de ellos con varios subtipos, siendo 24 en total (12,16). Los genotipos 1 y 2 se restringen a primates y a ciertas regiones tropicales, y son los principales causantes de epidemias en países en desarrollo. El genotipo 3 se encuentra en todo el mundo y su principal característica es que es capaz de infectar a humanos por medio de la ingesta de animales infectados, finalmente el genotipo 4 también tiene la capacidad para infectar a humanos, predominantemente en Asia y Europa, estos últimos dos descritos son zoonóticos (12).

El VHE es el único virus de hepatitis con reservorios animales (50). Los genotipos correlacionan con la gravedad de la infección, siendo el 3 y 4 los menos patogénicos y el 1 el más patogénico (43), los primeros con gran afección en población inmunológicamente débil (ancianos, niños e inmunodeprimidos) (50).

El genoma del VHE consta de 3 sitios abiertos de lectura (ORF, Open Reading Frame, por sus siglas en inglés) que codifican proteínas estructurales y no estructurales esenciales para su replicación viral, además de dos regiones cortas 5' y 3' (12).

La ORF1 codifica proteínas no estructurales con diversas funciones como la proORF1 que contiene dominios estructurales y funcionales responsables de la replicación viral (50), la ORF 2 se encarga de la proteínas estructurales (cápside) mismas que se encarga del ensamblado del virión, interacciones con el huésped e inmunogenicidad (63) y por último la ORF 3 genera proteínas pequeñas que aún no están del todo identificadas sus funciones, pero se cree que están en relación con el egreso de virus de la célula infectada. Ver Figura 2. (1,2,3,23,47,55), la importancia clínica de esta proteína es la que se utiliza para detección del ARN del VHE (30,31).

### 2.3° Epidemiología

El origen y la ruta de infección del VHE en humanos de forma autóctona aún no está del todo clara, se ha documentado la presencia de VHE en cerdos (principal fuente de infección a humanos y reservorio natural del VHE), jabalís, venados, conejos entre otros animales (12,35,36,40,54). Desde 1985 se estableció la relación entre el consumo de cerdo y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática en más de 15 países desarrollados (10), la explicación no es clara pero se cree que algún agente infeccioso (posiblemente el VHE) se encuentre en los cerdos y causa mortalidad en los pacientes con cierto grado de disfunción hepática (15). En los últimos años ha cobrado mayor importancia en el campo de la salud pública. Se estima que es responsable de un 50% de las hepatitis virales agudas en países en desarrollo, lo



anterior relacionado por su principal modo de transmisión (fecal – oral, asociado a deficientes programas de higiene).

Si la estimación de que el VHE es causante del 50 % de las hepatitis virales es correcta, los reportes descritos por Velázquez et al en 1990 son ciertos y explican por qué el VHE es responsable de infecciones aisladas hasta brotes epidémicos, esta variabilidad epidemiológica del VHE también fue descrita y confirmada por estudios posteriores (20). A pesar de una clara relevancia a nivel mundial de esta infección, continuamos sin una certera epidemiología del VHE en nuestro país, a pesar de la falta de información aun somos considerados a nivel mundial como una región hiperendémica (12,45).

Están descritos dos patrones de la epidemiología de la infección por VHE, la primera por brote epidémico, que generalmente se presentan en regiones endémicas posterior al periodo de lluvias, estas generan inundaciones que finalmente se hace una mezcla de agua de lluvia, agua potable y las excretas humanas, originando mezcla entre las misma que generan epidemias que van desde semanas hasta años, las tasas de morbilidad va del 1 a 15% afectando predominantemente a hombres jóvenes (predomina en hombres) y además tiene una elevada morbi-mortalidad en mujeres gestantes llegando a ser hasta un 19%, esta infección conlleva riesgo obstétrico y de mortalidad perinatal. Esta reportado que en regiones endémicas el reservorio animal es poco probable. Generalmente la infección es se manifiesta por ictericia y es auto limitada, la mayoría de estas infecciones son causadas por los genotipos 1 y 2.

En segundo lugar, está el patrón no epidémico que se ve en regiones no endémicas, siendo considerado el VHE una minoría de los casos de hepatitis agudas, este patrón está asociado a infección de origen zoonótica, el principal vector es el cerdo. Este patrón no epidémico está causado por los genotipos 3 y 4, los sujetos más susceptibles son las personas de la tercera edad; su impacto clínico es que se comportan con mayor ictericia y tienen enfermedades hepáticas subyacentes (50).

Cabe mencionar que existen reportes de casos de infección por VHE en países desarrollados cuya adquisición fue local y no necesariamente contraída en viajes a zonas de riesgo, siendo actualmente catalogada como una enfermedad infecciosa emergente (5,13,15).

La primera evidencia serológica de infección por VHE en América Latina fue en Venezuela en 1994, importante mencionar que este autor no reporto infecciones fulminantes y que su prevalencia reportada para anticuerpos IgM para VHE fue del 30% en la población con hepatitis aguda, siendo más del 70% pacientes menores de 20 años. En este estudio los genotipos más prevalentes fueron el 1 y 3 (12). Este virus tiene la capacidad de realizar eventos de recombinación entre el genoma del hospedero y el propio VHE, el resultado de esto traduce una alteración de la capacidad de replicación, su especificidad de los tejidos y la patogenicidad del VHE (17).

Enfocándonos en México, el genotipo 2 es el más prevalente, recordar que nuestro país es una región endémica en donde la transmisión fecal-oral por aguas contaminadas es la que más prevalece (12,15,28,23,29,44) aunque la transmisión por otras vías es factible (52). Es importante mencionar que, hay reportes de la presencia del genotipo 3 en población porcina, con hasta un 80% de prevalencia de anticuerpos IgG para VHE de las muestras analizadas en granjas (Sonora, Sinaloa y Puebla). La implicación clínica es que se ha logrado documentar la presencia de la misma cepa del VHE tanto en humanos como porcinos, de allí su importancia en cuanto a la transmisión zoonótica (9).

En México esta infección no se registra por la Secretaría de Salud y se estima que se observa desde un 12% hasta un 50% de casos de hepatitis de etiología desconocida (6,45). Como se describió en párrafos previos, a nivel nacional México tiene una prevalencia reportada del 10.5% en personas menores a 30 años, existen otros estudios mexicanos que reportan una prevalencia de 6.3 % en el Estado de Hidalgo y menores al 2% en mujeres embarazadas al norte del país (5,45). En el primero de ellos se observó mayor prevalencia a áreas geográficas con menor desarrollo comparada a las áreas urbanas o bien mejor desarrolladas. Derivado de

los estudios antes citados, se logró identificar que la edad, tipo de comunidad, nivel socioeconómico y educacional y a la presencia de hacinamiento (aunque en menor proporción) son factores que se asocian a la infección por VHE. El promedio de la seroprevalencia en regiones endémicas, México entre ellas, esta entre un 30 a 80% y en áreas no endémicas de un 3 a 20%, en el primer caso predominan los genotipos 1 y 2 y en el segundo el 3 y 4, sin embargo estas cifras deberemos de tomarlas con reserva por la variabilidad de las pruebas serológicas utilizadas en los diferentes estudios (60).

Como ya comentado con anterioridad y descrito por Pavio et al en 2010, la transmisión zoonótica es una importante vía de diseminación de la infección, también es conocido que los cerdos tienen una alta prevalencia de anticuerpos anti IgG para VHE, siendo más común en aquellos mayores de 4 meses de edad (43%) a comparación de otras edades (menor al 30%, siendo esta cifra la promedio), recientemente se publicó que los estados mexicanos de Querétaro (46%) y Jalisco (55%) son los que cuentan con mayor prevalencia de anticuerpos contra VHE en ganado porcino. Cobra relevancia lo anterior debido a que México es el segundo lugar de producción porcina de Sur y Centro América (41). Otro estudio mexicano menciona la presencia de casi un 20% de un grupo de 87 cerdos en el estado de Nuevo León que estaban destinados para consumo humano, concluyendo que los porcicultores y veterinarios que manejan a estos cerdos tiene un mayor riesgo de infección por le VHE. (23,40). Una medida importante es que la cocción de la carne a más de 71°C por 1 minuto logra disminuir la concentración del VHE hasta el 1% (28,29,52,59). La posibilidad de transmisión de injerto a huésped aún está en estudio.

Otra forma de infección es la posibilidad de reactivación del VHE, esto demostrado en la literatura en un paciente que recibió trasplante de células hematopoyéticas no así en otro tipo de trasplante (48).

Si bien la principal transmisión del VHE es la ruta fecal – oral, están documentados otros métodos de contagio. De este último grupo hay descripciones de que existen animales reservorios, consumo de carne cruda (cerdo, venado, jabalí y mariscos),

infecciones nosocomiales, recientemente humano - humano y por transfusiones sanguíneas responsable de su transmisión, esta última con una consecuencia clínica aún desconocida (36,44,52). En los últimos 15 años se ha estipulado que el VHE en América Latina pudiera ser una infección zoonótica. La evidencia más sólida proviene de Argentina en donde se ha detectado la presencia de VHE en cerdos criados en granjas comerciales siendo el genotipo 3 el detectado tanto en humanos como cerdos, otros informes similares esta publicados en Brasil y Costa Rica (12).

### 2.3.1° Seroprevalencia del virus de hepatitis E

La seroprevalencia de VHE en población general y en regiones endémicas varía entre un 15% a 60% (30,31), la incidencia pico es entre los 15 y 35 años, predomina en hombres de edad media (relación 3:1, esta relación se da en el genotipo 3 y 4, y la razón aún se desconoce, se asume que pudiera ser el consumo de alcohol); su mortalidad varía y esta reportada entre 0.1% a 3% en población general y durante brotes epidémicos (44,54,60), esta última cifra aumenta a 20% en mujeres embarazadas y hasta un 70% en aquellos con enfermedad hepática crónica. La mayoría de las muertes tiende a ocurrir en los primeros 3 meses de la infección (17,24,51,52). La típica y ya descrita elevada mortalidad que se dan en mujeres embarazadas durante el 3 trimestre, y esta evoluciona a falla hepática aguda, eclampsia y hemorragia (51); Otro factor que se asocia a una elevada mortalidad es la cantidad de carga viral del VHE al momento de la infección (58).

La determinación de IgG para VHE determina la frecuencia de infección por VHE en regiones endémicas (63), su prevalencia fluctúa dependiendo de la región geográfica a estudiar, que puede ser desde un 4.6 a 6.7% –promedio 3%- en Japón (población general) hasta un 21% en Estados Unidos de Norteamérica (donadores de hemoderivados), esta última cifra nos indica que la tasa de infecciones subclínicas es alta. La alta prevalencia de IgG positiva para VHE, genera sospecha

de que exista la posibilidad de un infra diagnóstico o bien reactividad cruzada con otros antígenos, tal y como sucede en el 1 al 3 %, según un estudio de los Estados Unidos de Norteamérica (18).

Otras prevalencias serológicas de VHE en distintas regiones y poblaciones con trasplante del mundo son: India de 4 a 20%, Inglaterra 25% (mayores de 60 años), Egipto 26%, Holanda 2.1%, Alemania 4.4 %, España de 2.7% y China con la más cifra más alta a nivel mundial que es del 43% solo por nombrar algunas (35,44,28,29,50). Lo que se ha identificado que influyen en la prevalencia serológica es la región geográfica, población estudiada, tipo de estudio serológico utilizado, factores laborales y sociales además de comorbilidades propias de cada paciente (50).

Puede existir una asociación entre la adquisición de virus de hepatitis B y C con la transmisión del VHE, siendo más relevante en aquellos pacientes que están en hemodiálisis. Hay reportes de varios países, entre ellos Grecia, Japón e Italia donde esta reportada una mayor prevalencia de anticuerpos contra VHE en pacientes en hemodiálisis (18).

Zhou reporta la prevalencia de infección por VHE en 10 estudios de diversas naciones (Europa y Asia), estudio a 2202 pacientes, el 11.6% de ellos fue positivo para anti-IgG para VHE, en el sub-análisis se encontró que el 7.4% correspondió a injerto hepático, sin embargo, el más prevalente fue con el trasplante renal. Además, logro reunir 12 estudios de cohorte en donde se realizó la detección de RNA del VHE en pacientes pos trasplantados de órgano sólido, esto en una población de 5050 pacientes, solo 99 pacientes (2%) dieron positivo a esta prueba y de estos el 2% (20 pacientes) fueron en pacientes con al antecedente de trasplante hepático. Del universo de la muestra el 64.6% de los infectados (64/99) se tornaron crónicos, cifra nada despreciable sobre todo si esta infección genera en el injerto fibrosis y consecuentemente cirrosis con pérdida del injerto (63).

Sin duda la edad condiciona exposición a esta infección, tal y como se demuestra en este estudio donde los jóvenes de entre 6 a 19 años, tiene una prevalencia del

10% llegando a ser hasta un 40% en mayores de 60 años (17,44). Se ha reportado una seroprevalencia del 10% de VHE en población que se sometió a trasplante hepático (VHE EIA, Abbott) además de la desaparición de anticuerpos contra VHE con el uso de inmunosupresión (24,35). Otro estudio Francés del Hospital Universitario de Toulouse, reportó una prevalencia del 14.1% en 700 pacientes durante su valoración pre-trasplante.

## 2.4° Patogénesis e inmunidad

El VHE, como otros virus con afección hepática, no es citopático y el daño hepático está relacionado con la respuesta inmune del huésped (23). La regulación inmune antiviral involucrada viene de una serie de factores celulares, intracelulares y solubles que se dividen en una respuesta inmune innata o bien adaptativa (59).

Esta descrito que el VHE realiza esfuerzos para modificar los mecanismos de respuesta inmune. La finalidad es la de evadir la respuesta inmune innata, que a la vez disminuye la respuesta del interferón y escapa de la respuesta adaptativa, ya sea por evolución viral o bien al impactar en la respuesta de las células T en funciones protectoras, generando así un ambiente de tolerancia inmunológica. Un hecho importante es que la mayoría de las células inmunes en el hígado (cerca del 40%) son células asesinas naturales (NK), siendo las principales controladoras de las infecciones hepatotrópicas, sea por reconocimiento directo, eliminando a la célula infectada o bien por células reguladoras (58,59).

Por lo general los anticuerpos específicos contra VHE se detectan durante la infección de forma temprana y permanecer hasta por 14 años (60), aunque teóricamente también pueden inducidos por vacunación. Los anticuerpos que neutralizan a este virus están dirigidos contra la cápside, misma que está conformada por 660 aminoácidos y es codificada por la ORF2, los anticuerpos que se desarrollan por una infección frecuentemente no desaparecen; caso contrario en

lo que son inducidos por vacunación. Arankalle demostró que la vacuna pudiera ser efectiva para todos los genotipos debido a que comparten 1 serotipo (59,60).

La respuesta de las células T (CD 4 y CD 8) juegan un papel muy importante en la fase aguda y en la recuperación de la infección por el VHE. Al momento de la infección de VHE con el hospedero se desarrolla una célula T específica para el virus, esto genera selección de cuasi especies o bien escape inmunológico específico, induciendo así una tasa de acumulación de mutaciones del VHE-RNA de 1.40 a  $1.72 \times 10^3$  sustituciones de base por sitio por año, creando regiones altamente polimórficas de predominio en la OFR1 (50).

Estas variantes genéticas de cuasi especies han demostrado que pueden generar infección crónica en pacientes con trasplante de órgano sólido, estas cuasi especies pueden tener relación con la aparición de manifestaciones debido a la aparición de variantes neurotrópicas propias del VHE (30,31,52). Se ha documentado que las células T específicas para el VHE pierden su respuesta inmunológica cuando se tiene una infección crónica por VHE, además la baja frecuencia de que las células T actúen en respuesta a los péptidos de VHE no se explica por el uso de inmunosupresores ya que hay pacientes con trasplante y uso de estos medicamentos que lograron eliminar el VHE (59).

En el caso de infección por VHE en inmunocomprometidos se ha observado inserción de genes humanos en la secuencia genómica del virus (16).

Tanto el VHC y el VHE, ambos virus RNA, inducen cambios temporales en la expresión de genes, siendo de menor frecuencia y duración los ocasionados por el VHE, por lo que se puede deducir que estos cambios son más propensos a la corrección por la inmunidad innata.

## 2.5° Cuadro clínico y evolución del VHE en pacientes THO

Generalmente la infección por VHE en el paciente sin alteraciones en la inmunidad, tiene un comportamiento benigno (12). De forma reciente se ha demostrado en aquellas personas con alguna deficiencia de su sistema inmune, la presencia de varias complicaciones causadas por la infección por VHE. Entre ellos está la falla hepática aguda sobre crónica, manifestaciones extrahepáticas y hepatitis crónica, esta última complicación genera hasta más de 25 000 muertes/año en países desarrollados (60).

La asociación de hepatitis fulminante secundaria a infección por VHE, puede ser explicada por una inmunidad alterada durante el embarazo o bien factores hormonales que afectan la replicación viral, mutaciones en el gen receptor de progesterona, reducción en la expresión del receptor de progesterona y el factor bloqueador inducido por progesterona que altera la relación de IL2/IL10 en sangre todos los anteriores asociados a la aparición de desenlaces pobres en el embarazo en pacientes con infección por VHE (28,29). La inmunidad alterada tiene relación con una depleción inicial y posterior aumento de citocinas que afectan la función de linfocitos T, abriendo una vía de susceptibilidad para infecciones virales en donde los linfocitos Th2 predominan (43). La progesterona, estrógeno y de la hormona gonadotropina coriónica humana tienen un efecto directo negativo en la inmunidad mediada por células, además también está descrito que las hormonas sexuales tienen un efecto positivo sobre la replicación viral, son inmunosupresoras y median la apoptosis de linfocitos a través de NF- $\kappa$ B (43).

El espectro clínico de una infección por VHE es muy variable, su expresión varía desde asintomática, sintomática auto limitada o bien falla hepática fulminante; esta última generalmente en pacientes con enfermedad hepática crónica o mujeres embarazadas. Como ya se ha hecho mención, existe una relación directamente proporcional entre los títulos de VHE y la gravedad de la infección (35,46).

La colestasis es la presentación típica, presente de un 20 % a 75% con una media de duración de 4 semanas. La infección tiene dos fases distintas, la inicial también llamada pre icterica, que se caracteriza por fiebre, anorexia, disgeusia, vomito, alteraciones del hábito fecal y dolor abdominal con un periodo que puede durar días



y la segunda conocida también como icterica en donde los síntomas prodrómicos desaparecen, y en la mayoría de las ocasiones es auto limitado y tiende a la mejoría a las semanas de haber iniciado (23). Las manifestaciones extra hepáticas reportadas son: artralgias, neurológicas (7), hematológicas (trombocitopenia) y gastrointestinales (17,47) mismas que revierten cuando remite la infección, ya sea de forma espontánea o farmacológica. Afortunadamente las manifestaciones neurológicas solo se presentan en un 2 a 5 % de los casos y estos generalmente están anictéricos al momento de su aparición (52,59).

Con respecto a las manifestaciones neurológicas, se han descrito la presencia de radiculopatía inflamatoria, síndrome de Guillain – Barré, neuritis braquial bilateral, parálisis de Bell, encefalitis y miopatía proximal con ataxia, los afectados pueden ser pacientes inmuno-competentes o inmunodeprimidos con infección crónica por VHE. Hasta ahora solo se ha logrado la detección de VHE en líquido cefalorraquídeo en aquellos con infección crónica. El mecanismo de daño neurológico del VHE aún no está comprendido, sin embargo, se infiere que el virus genera una respuesta inmune que hace reacción cruzada con antígenos de las células de Schwann, originando daño a nervios periféricos (1,25,26,27).

Un estudio Europeo de 85 pacientes con el antecedente de trasplante de cualquier tipo de injerto con infección por VHE, observó que solo un tercio (32%) manifestaron síntomas, siendo fatiga, diarrea, artralgias y pérdida de peso los principales, muy pocos presentaron ictericia, con respecto a los estudios paraclínicos, la mayoría elevó alanina aminotransferasa (ALT) cerca de los 300 U/L, aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), hay que destacar que en este estudio no se demostró relación entre los niveles de RNA VHE (en todos detectado) y los valores de transaminasas (24,30,31). Cabe destacar que este estudio que en el 34% de los pacientes estudiados evolucionaron a la resolución espontanea del virus en los primero 6 meses de infección, Los métodos serológicos no son confiables y la seroconversión puede no ocurrir, tanto por factores del hospedero como por efecto de fármacos, concluyendo que las técnicas moleculares son esenciales para su diagnóstico.

Otra evidencia que proviene de un estudio multicéntrico (Europa y Estados Unidos de Norteamérica) reporta que la media de tiempo entre el trasplante y la infección por VHE de 15 a 48 meses, todos fueron documentados por RNA VHE, el genotipo 3 fue el único identificado (26,27,52). La incidencia de infección de novo en pacientes después de un trasplante y el riesgo de reactivación en esta misma población se desconoce, existen reportes de pacientes inmunodeprimidos secundario a un trasplante que posterior al mismo pierden 39% de anticuerpos de memoria contra VHE (35,44).

En el mismo estudio previamente citado de Kamar, 66% evolucionó a infección crónica, el tiempo entre el trasplante y el diagnóstico de VHE fue de 29.5 meses en el grupo con infección crónica y 9% evolucionó a cirrosis. Aún se desconoce si los genotipos 1,2 y 4 evolucionan a infección crónica (28,29). El 32% de los infectados logro eliminación espontanea del VHE, la única maniobra realizada fue la reducción en la inmunosupresión (26).

Esta descrito que en población con trasplante hepático la ausencia o presencia de inmunoglobulina M y G además de los niveles de RNA de VHE durante el proceso de infección aguda, ayudan a predecir quién evolucionara a una infección crónica. Existen estudios que reportan una relación lineal que, entre mayor elevación de aminotransferasas, mayor probabilidad de aclaramiento viral; es de hacer notar que solo el 24% elevó cifras de bilirrubinas, esto dificulta el diagnóstico ya que puede ser una infección inadvertida. En el análisis multivariado el único factor identificado como desencadenante fue el consumo de carne de caza (razón de momios de 2.3, 95% IC 1.04-5.22) y en el bivariado fue los mejillones (RM 10, IC 95% 1.25-79.9) (34).

Los factores asociados a infección crónica son: tacrolimus (OR 1.87; IC del 95%, 1.49-1.97; P=0.004) y trombocitopenia (OR 1.02, IC del 95%, 1.001-1.1; P=0.04), otro biomarcador que se encontró anormal fueron los linfocitos T, específicamente las subpoblaciones CD 2, CD3 y CD4 (52). Existen otras poblaciones con riesgo incrementado de evolucionar a infección crónica, fibrosis y cirrosis, estos son los

pacientes con antecedente de quimioterapia e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (12,26,35).

Se ha logrado determinar por biopsias del injerto hepático, que la infección por VHE aumenta el puntaje de actividad y fibrosis, llegando a evolucionar a cirrosis tan pronto como 28 meses después del diagnóstico de VHE (28,29,31).

El periodo de incubación no difiere mucho entre los pacientes con y sin antecedente de trasplante, típicamente va de 2 a 10 semanas (promedio 6-7 semanas), la viremia y la liberación del VHE en heces ocurre en la fase pre icterica (1 a 2 semanas previas al inicio de síntomas) y se mantiene hasta 10 a 30 días posterior al inicio de síntomas, es rara la detección de la viremia posterior a la 3 semana de iniciado los síntomas, sin embargo hay reportes de que se puede llegar a presentarse hasta 16 semanas posterior a la primoinfección (28,29,50). La infección por VHE se acompaña de elevación de enzimas hepáticas a la sexta semana y posteriormente descenso gradual hacia la décima semana. La eliminación sérica del virus generalmente ocurre, por lo general, las primeras semanas de la infección, la efectividad de eliminación depende de la seroconversión de los pacientes (50). La eliminación fecal se da por excreción del virus a la bilis y continúa por 2 semanas después de la eliminación sérica (8). La aparición de los anticuerpos se presenta justo cuando comienza su curso clínico, que puede ser previo al inicio de síntomas. La inmunoglobulina M contra VHE se mantiene hasta el 12<sup>a</sup> mes, siendo detectable hasta en el 90% de los casos (50). La inmunoglobulina G contra VHE aparece a la par de la inmunoglobulina M y puede mantenerse por años posterior a la infección (algunos estudios mencionan que hasta por 12 años) Ver Figura 1., se infiere que tiene cierto grado de protección, pero su efectividad es cuestionable (23,47,56).

Debido a las cuestiones genéticas del VHE, específicamente en la diversidad de los antígenos recombinantes utilizados para su detección, conlleva a que en la literatura exista una gran discrepancia en cuanto es el mejor tiempo de detección de anticuerpos IgG e IgM contra VHE (12), siendo la mayoría basados en anticuerpos en contra de la proteína altamente conservada e inmunogénica de la cápside viral codificada por ORF 2 (50).

Por cuestiones de evolución natural de la infección por VHE gran parte de las infecciones pueden pasar desapercibida, esta descrito que hasta el 21% de estas infecciones son catalogadas como hepatotoxicidad farmacológica y/o uso de herbolaria (19). Hay reportes epidemiológicos estadounidense que la cataloga en el 3% y en estudios ingleses hasta de un 13% (51). La eliminación completa del VHE ocurre en menos 3 meses, el curso clínico puede depender del genotipo siendo el 1 y 2 los que se asocian con hepatitis fulminante y el 3 está asociado a infección crónica (59). La gravedad de la infección es directamente proporcional a la cantidad de dosis infecciosa como ya se había mencionada con anterioridad (50).

En población general, la mayoría de las infecciones por VHE se auto limitan (98%) (28,29), siendo la principal arma la respuesta inmune del hospedero (47). Su curso natural (26) esta modificado en pacientes inmunosuprimidos (receptores de trasplante de órgano sólido, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, quimioterapia, entre otros). En el grupo de pacientes con cierto grado de inmunosupresión por cualquier motivo esta reportada la cronicidad de esta infección, definida por la persistencia del RNA del VHE por más de 6 meses sea en sangre o heces, algunos autores proponen reducir a 3 meses la definición de cronicidad (4), esto es con el fin de reducir el exceso de inmunosupresión (menor cuenta leucocitaria, linfocitos y linfocitos CD4) y el alto riesgo de pérdida del injerto, disminuyendo así la morbimortalidad (24). Los casos reportados de cronicidad solo están descritos en los genotipos 3, el principal factor desencadenante el grado de inmunosupresión (específicamente con la cuenta de CD4+) (25,28,29).

Recientemente se han descrito otras rutas de transmisión del VHE, por nombrar algunas están las transfusiones, las propias del injerto, consumo de alimentos (puerco) y agua contaminada, vertical y por contacto directo (13,17,31,40). La detección de RNA del VHE tanto en suero como heces se puede mantener por años, la inflamación que produce genera fibrosis y cirrosis. Un estudio francés reportó una prevalencia del 3.2% en pacientes trasplantados (28,29,35), sin embargo, el mismo autor reportó una seroprevalencia de 13.5% en población francesa pre-trasplante en 2008 (44).

El primer reporte de infección por VHE crónica en pacientes con trasplante de órgano sólido fue en 2008 por Kamar, ese estudio demostró una prevalencia de 6.5%, de los cuales el 50% estaba asintomático, el otro 50% sintomático y de estos solo el 7% presentó ictericia. (51).

De aquellos pacientes pos trasplantados hepáticos con infección por VHE sintomáticos fue más común que presentaran fiebre, náusea, anorexia e ictericia, síntomas no específicos para esta infección. Los estudios de imagen no ayudan a excluir enfermedades hepáticas focales cuyos síntomas asemejan una hepatitis viral (2). Se debe de pensar en infección por VHE en aquellos pacientes que tengan un daño hepático asociado a fármacos (44).

Un estudio francés evaluó el impacto de la inmunosupresión en la historia natural de la infección por VHE, específicamente el genotipo 3, en pacientes con algún tipo de trasplante de órgano sólido. Se estudiaron 27 pacientes, de los cuales el 44.7% lograron erradicar al VHE a los 6 meses (la mayoría fue al mes de infección), el resto (59.2%) evolucionó a una hepatitis crónica (> 6 meses RNA VHE detectado posterior al diagnóstico). La seroconversión en aquellos pacientes que lograron eliminar el virus fue negativa al momento del diagnóstico y el 35% nunca logró detección de IgG para VHE. En los pacientes que la infección se tornó crónica, el 75% mantuvo la viremia hasta los 22 meses, el 81.2% logró responder la infección con la presencia de IgG para VHE. Se identificaron varios factores que pueden contribuir a la evolución de cura o bien hepatitis crónica por VHE, entre ellos el uso de tacrolimus, conteo plaquetario y leucocitos. Se ha reportado que los pacientes que evolucionaron a infección crónica tienen menos concentración del antagonista del receptor IL-1 y del receptor de IL-2 en el periodo agudo, esto visto en pacientes que no lograron eliminar la carga viral contra los que sí lo lograron, otros estudios demostraron que concentraciones elevadas de otras citocinas como RANTES, proteína inflamatoria de macrófagos 1  $\beta$ , la proteína quimiotáctica de monocitos 1 y la CXCL8 se asociaron con infección crónica (30,31).

Hasta ahora no se conoce ningún factor predictivo independiente. De forma interesante Kamar y cols ratifican que hasta un 60% de los pacientes con algún

trasplante de órganos sólido evolucionara a infección crónica por VHE, predisponiendo a fibrosis hepática y que al disminuir la inmunosupresión pueden aclarar la viremia durante la fase aguda y finalmente el inmunosupresor que ellos observaron que aumento más el riesgo de infección crónica fue el tacrolimus (en general aquellos con acción directa sobre los linfocitos T), hay que tomar con reserva estas cifras ya que la mayoría de los pacientes provienen de un centro de referencia ubicado en Francia (25). Con respecto a otros inmunosupresores, hay reportes en donde el uso de mofetil micofenolato puede ayudar a eliminar el virus, la población estudiada fue en este caso era de trasplante de corazón (63).

## 2.6° Diagnóstico de la infección por virus de hepatitis E

La detección del VHE se puede realizar por métodos directos o indirectos, en el primero de se da por cultivo o visualización directa del patógeno o detección de alguno de sus componentes y en los segundos es por la respuesta inmune sea humoral o celular del huésped (2).

De los métodos directos, la microscopia electrónica inmune, técnica inicial donde anticuerpos séricos se aglutinan en los viriones, tiene diversas limitaciones para su uso clínico, muy insensible, requiere de concentraciones elevadas de partículas virales y amerita uso de equipo especializado; Es por eso que la detección de ácido nucleico viral es la más utilizado en la actualidad, cuenta con una alta sensibilidad y especificidad, siendo la detección por reacción de cadena de polimerasa – transcriptasa inversa y la amplificación isotérmica mediada por Loop de ácidos nucleicos, estas técnicas permiten la amplificación y detección del genotipo y secuenciación viral genómica haciendo posible determinar la ruta de infección (2).

La detección de proteínas virales específicas no tiene una marcada utilidad clínica por su rápida eliminación, aún no está definido su papel en el diagnóstico de infección por VHE (1,2).

Dentro de otros métodos con fines diagnósticos, contamos la biopsia hepática, como es de esperarse la frecuencia de su realización es baja por sus complicaciones, sin

embargo, en aquellos pacientes inmunodeprimidos es fundamental para el diagnóstico diferencial. En un hígado sin cirrosis se espera encontrar a nivel microscópico un desarreglo de lobulillos, expansión de los espacios portal e infiltrado de linfocitos, puede existir hepatitis de interfase y colangiolitis, además de necrosis focal del hepatocito con cuerpos acidófilo y degeneración vacuolar del hepatocito (22), se pueden detectar antígenos virales, nuevamente su utilidad clínica es limitada por su invasión diagnóstica (2); con respecto a los cambios histológicos en el hígado con cirrosis e infección por VHE, no son específicos y finalmente en las muestra del injerto en pacientes trasplantados se observan fibrosis progresiva, hepatitis portal, infiltración por linfocitos y necrosis (14,24).

De los métodos indirectos, los anticuerpos nos indican exposición previa. Se cuentan con varios isotipos siendo las más prevalentes la IgA, IgG e IgM. La IgA e IgM aparecen en forma temprana (3-4 días de iniciada la ictericia) y persiste hasta por 5 meses; la IgG aparece poco después de que se formen los anticuerpos para IgM y persisten por más tiempo que los primeros (desde 14 meses hasta 14 años) (2).

Un estudio del este de China en población general, que abarco clínicas y hospitales rurales, identifico que el 33% de los pacientes que ingresaron con sospecha clínica y bioquímica de hepatitis fue debida a infección por VHE, confirmado por la presencia de RNA VHE, IgM e IgG para VHE, la mayoría normalizo niveles de ALT y aclaro viremia para la cuarta semana del inicio de síntomas. Los niveles de IgM permanecieron altos por espacio de 8 semanas, y para la mayoría de los pacientes estos anticuerpos ya no fueron detectados para la semana 32 posterior a la infección. En cuanto a las determinaciones de IgG reportan que alcanzaron niveles pico a la semana 4 y permanecieron altos hasta por 1 año, además de que manifiestan que la elevación progresiva de la IgG da una sensibilidad de 57.1% para determinar infección por VHE; la sensibilidad para RNA VHE fue de 78% y para IgM fue de 90.1%, los casos falsamente negativos se atribuyeron a reinfección. Recomiendan que con la finalidad de aumentar la sensibilidad se utilicen dos marcadores, de todas las posibilidades, sin embargo, la que más recomiendan es

la combinación de IgM con el aumento progresivo de IgG ya que involucra tanto primo infección como reinfección (sensibilidad 91%, especificidad 99.4).

La detección de la elevación de IgG o bien el RNA del VHE es considerada diagnóstica, con una especificidad del 100%, la especificidad de la IgM con un cuadro clínico compatible es del 99.4% (21). Debido al corto periodo de viremia del VHE, una determinación negativa de PCR para VHE no descarta la infección sobre todo ante la presencia de un cuadro clínico compatible (52).

Otra opción con que contamos para el diagnóstico de VHE es la observación del virus por microscopía electrónica en heces, el cultivo celular y finalmente la serología para detección de anticuerpos y técnicas de amplificación de ácido ribonucleico. Las pruebas serológicas que se utilizan con mayor regularidad son los ensayos de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) que utilizan antígenos recombinantes del VHE; este es el método más conveniente y fácilmente disponible (47). El epítotope con gran capacidad inmunogénica y de mejor conservación es la proteína recombinante ORF 2, esta es fusionada a la proteína transportadora GST, al utilizar esta secuencia se obtiene una especificidad y sensibilidad del 96%, comparada con la ORF3, (42); Desafortunadamente esta sensibilidad y especificidad varía dependiendo del inmuno-ensayo que se utilice ya que los diversos tipos utilizan diferentes antígenos que implica diferencias en la efectividad, además de la sintomatología que presenta el paciente, ya que influyen en su detección (mas sintomático más detección) (17,28,29). Existen estudios donde se comparan diversos ensayos para la detección de anticuerpos, la sensibilidad que tienen varía desde 17% a 100%, aun no hay una prueba recomendada por la FDA. En Francia se demostró de forma inicial una seroprevalencia de 16% (ensayo Adaltis) en donadores de hemoderivados sin embargo aumento hasta un 52% cuando se utilizó un ensayo más sensible (ensayo Wantai) (31), en este mismo estudio se identificó que la edad, radicar en una zona rural, cazadores (prevalencia de hasta 80% en esta población) y el antecedente de tener contacto con gatos fueron los principales factores independientes para presentar positividad para IgG VHE (39), un estudio más viejo, también Francés, nos mostró que hasta en 10% de



pacientes que se presentan con una hepatitis aguda de etiología desconocida, tienen anticuerpos anti IgG positivos, y de estos más de un tercio se les detectó RNA VHE (39). Sin duda el estándar de oro para el diagnóstico de infección por VHE es la presencia de RNA junto con la carga viral, esta última es la que nos ayudaría a determinar la respuesta al tratamiento, el inconveniente es que en el mercado aún hay una variación considerable entre los métodos para su cuantificación (58). Otros estudios demuestran que el porcentaje de sensibilidad puede aumentar hasta un 30% extra al utilizar diferentes métodos para determinar la cuantificación del virus (30).

La serología para inmunoglobulina M (IgM) se utiliza para exposiciones agudas, existe el riesgo de no detección o casos falsos positivos, esta serología es rara encontrarla positiva posterior a 3 meses (61). Las inmunoglobulinas G (IgG) se producen al corto plazo de la infección y pueden permanecer hasta por 12 años posterior a la infección, tienen la característica de que son más ávidos inmunológicamente hablando (28). Estas pruebas miden la cantidad de respuesta al anticuerpo, sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aun no establece los niveles de corte que infieren protección, por estudios realizados probando la vacuna contra VHE se estableció el corte de 20 unidades Walter Reed/ml es la cifra ideal que genera protección (28). La posibilidad de reinfección existe (15). Es por ello que la prueba más rentable son las que cuentan con los mejores antígenos que son las que contienen los epítopes inmuno-dominantes del VHE.

Existen estudios donde comparan seis inmunoensayos para la detección de IgM para VHE, la variabilidad reportada es significativa entre la sensibilidad, especificidad y concordancia inter-prueba, por lo tanto, se recomienda que para el diagnóstico de infección aguda por VHE hay que realizar la determinación de RNA VHE o bien cuantificar la IgG, lo importante de esta última es que tenga un aumento en la reactividad. Hasta el momento todas las determinaciones de RNA VHE son por PCR, las casas comerciales ya trabajan para obtener pruebas de detección y cuantificación de RNA VHE; y si bien aún falta perfeccionar estas pruebas, también

es meritorio la realización de análisis filogenéticos para la determinar el genotipo debido a las características epidemiológicas que tiene cada uno de ellos (11,28,29).

Como se había mencionado en párrafos previos la determinación de reacción en cadena de la polimerasa (PRC) con transcriptasa inversa en tiempo real es el método más sensible para detectar infección por VHE, generalmente positivo en los primeros 28 días posterior al inicio de síntomas, su periodo de ventana es corto por lo que si el estudio es negativo y se realizó fuera de este tiempo no descarta la infección (53,54). Estas pruebas son cruciales para la detección del VHE en pacientes con infección persistente, sobre todo en inmunosuprimidos ya que los anticuerpos pueden estar ausentes (28), las pruebas se pueden hacer en suero o heces, clínicamente su uso clínico es limitado debido al corto periodo de viremia (44)

Con la informalidad que aún se tiene con las pruebas de ELISA para la detección de VHE y los problemas de inmunosupresión del hospedero, el diagnostico se complica en la población con algún trasplante de órgano sólido (17). Estudios previos han reportado que más del 60% de los pacientes receptores de órgano solido tienen infección por VHE, esta última se torna crónica y en cuyo caso la disminución de la cantidad de inmunosupresión como única maniobra, logran aclarar la viremia el 30% de los afectados, otra maniobra para lograr esto es con el uso de interferón pegilado y rivabirina (sea en monoterapia o terapia combinada) (17,26).

## 2.7° Tratamiento de la infección por virus de hepatitis E en THO

La base del tratamiento de la infección por VHE es el sostén, en aquellos pacientes con cirrosis hepática que se documenta la infección por VHE y que le está causando falla hepática aguda se benefician del trasplante hepático debido al mal pronóstico. Sin embargo, la primera maniobra es la disminución de la inmunosupresión (aquellas cuyo blanco son las células T), ya con esta acción se logra que el 30% se

cure del VHE con una media de 19.5 meses posterior a la infección por VHE, en el estudio de Kamar et al no reportó que esta maniobra comprometiera al injerto. En dicho estudio reportó que los niveles de tacrolimus y dosis diaria de prednisona eran mayores en pacientes con viremia comparados a los que no tenían viremia [3.25 (2.5–6.5) versus 7.35 (3.8–11.2) ng/mL ( $p = 0.02$ ) y 0.035 (0.03–0.04) versus 0.1 (0.06–0.1) mg/kg/d ( $p = 0.04$ )]. La terapia antiviral se reserva para los pacientes en los que no se puede hacer tal acción o quienes no logran el aclaramiento del virus, siendo la ribavirina la primera opción y logra un aclaramiento viral durante las dos primeras semanas de tratamiento (25,28,29,52,56).

Diversos autores han publicado las terapias que utilizan en contra del VHE, siendo desde el uso de ribavirina hasta el interferón pegilado, su bemo es que no se pueden utilizar en aquellas pacientes embarazadas por la asociación que tiene con toxicidad y ser considerados teratógenos. El aclaramiento espontáneo es otra posibilidad factible. El temor en cuanto al uso de interferón pegilado en pacientes con trasplante hepático es el rechazo agudo mediado por anticuerpos, esta terapia no es factible usarla en pacientes con trasplante renal por lo que en ellos se ha utilizado ribavirina con una alta tasa de respuesta (aunque son pocos pacientes). Hay estudios donde se demuestra que el uso de ribavirina en una hepatitis crónica agudizada por VHE puede salvar de un trasplante o bien retrasplante (29,59).

El estudio Francés de Kamar donde establece que el uso de ribavirina (monodroga) es útil en el tratamiento de infección por VHE en pacientes con trasplante de órgano sólido, este estudio reportó que la media de tiempo entre el diagnóstico e inicio de tratamiento fue de 9 meses, la mayoría de ellos con infección por más de 6 meses, la dosis fue de 600 mg/día (equivalente a 8.1 mg/kg/día) y la media de tiempo que se utilizó fue de 3 meses (el 61% de los pacientes) y en la minoría se redujo la inmunosupresión, a solo 5 pacientes ( $n=59$ ) se les suspendió mofetil de micofenolato por presencia de anemia con requerimientos transfusionales. Al mes de inicio se detectó que el 64% presentaba niveles no detectados de RNA VHE y el 98% al final de tratamiento, además reportó una respuesta viral sostenida en el 78% al término del tratamiento. En aquellos pacientes que no lograron eliminación del

VHE al mes de iniciado el tratamiento se observó menor respuesta viral sostenida. De los que recurrieron se les ofreció nuevo tratamiento, pero por mayor tiempo al que habían sido expuestos, sorprendentemente todos respondieron (32).

Como he descrito existen muchos blancos terapéuticos dentro del ciclo de vida, la actividad de la metiltransferasa y la guanilatoo transferasa que corresponden a la proteína ORF1 y que son específicas del virus son buenas candidatas para el desarrollo de antivirales (16).

## 2.8° Profilaxis de la infección por virus de hepatitis E

En la actualidad se continúa trabajando en la elaboración de vacunas de VHE para personas con alto riesgo de infección aguda grave o crónica, estos estudios están en fase II/III. Tiene reportado una eficacia del 95.5% para la prevención en población india y de un 100% en aquella estudiada en población china, aún no sabemos la persistencia del tiempo de protección (44). Hasta el momento se conoce que exista reactividad cruzada en contra de los 4 genotipos, por lo tanto, la vacuna confiere protección en contra de los cuatro genotipos. Lo anterior ha dado parte para el desarrollo de vacunas del DNA y de proteínas virales.

Existen diferentes tipos de vacuna contra el VHE a partir de la clonación del genoma de VHE, siendo el objetivo primordial la proteína de cápside pORF2, de esta porción de genoma se han realizado vacunas que constan de una proteína recombinante quimérica trpE-C2, proteína recombinante 56kDa y la proteína pE2 y la partícula parecida a virus 239 VHE, aún en fase de investigación, pero ya comercializada y disponible en China (60,61).

La vacuna de origen chino se basa del VHE genotipo 1, se produce en células bacterianas y contienen 30 microgramos de antígeno VHE purificado adsorbido a hidróxido de aluminio, su eficacia está encaminada a los genotipos 1 y 4 (33,58).

Hasta el momento no existe una recomendación clara sobre la búsqueda de VHE en el periodo pre-trasplante (28). Aquellos pacientes que se documenta infección por VHE en el periodo pre-trasplante necesitan ser tratados antes del mismo.

### **3ª Hipótesis**

La prevalencia serológica de infección activa o exposición al VHE en pacientes con THO es más alta que la reportada que la población general, lo anterior se infiere a que compartimos muchos factores de riesgo a los reportados tanto en países desarrollados y los que están en vías de desarrollo.

### **4ª Planteamiento del problema**

La buena voluntad de donación y la capacidad de organización del equipo de trasplantes en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran han contribuido al importante crecimiento del trasplante hepático en nuestro medio. En los últimos años se han realizado alrededor de 50 trasplantes hepáticos por año, esto conlleva al aumento de las complicaciones que puede sufrir esta población que año con año crece. Una de estas complicaciones, descrita en los últimos años, es la infección crónica por virus de hepatitis E, misma que influye de forma negativa en la evolución de los pacientes con trasplante hepático, siendo el peor escenario la evolución rápida a cirrosis hepática. México es considerado un país endémico para esta infección, dicho lo anterior es meritorio conocer la prevalencia de esta infección en esta población. Por fortuna esta complicación infecciosa cuenta con opción a tratamiento. Conocer la exposición y seroprevalencia permitirá abordar y priorizar a nuestros pacientes en su seguimiento post trasplante.

Trataremos de dar respuesta a la siguiente pregunta. ¿Cuál es la prevalencia serológica del virus de la hepatitis E en pacientes trasplantados hepáticos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran?

### **5ª Justificación**

En México no existe información sobre la prevalencia serológica (IgG e IgM) ni mucho menos determinación de la infección por VHE con PCR en tiempo real de RNA del VHE en pacientes con THO.

Es importante conocer los factores de riesgo que están presentes en nuestra población blanco. Consideramos que es fundamental conocer este dato ya que tiene implicaciones epidemiológicas, clínicas, de tratamiento y pronósticas del receptor. La detección de la infección por VHE en pacientes con THO implica de forma inicial ajustes en las dosis de inmunosupresión, en caso de persistir se puede llegar al uso de antivirales como tratamiento específico (Ribavirina/Interferon Pegilado), las medidas anteriores tienen una alta probabilidad de curación, logrando evitar el desarrollo de fibrosis y pérdida del injerto.

## **6ª Objetivo primario**

Determinar la prevalencia serológica (IgG e IgM) del VHE.

## **7ª Diseño y métodos**

### 7.1° Diseño de estudio

Retrospectivo, descriptivo y transversal.

### 7.2° Estrategia de búsqueda de casos

Basados de la base de datos del departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se reclutaron a los pacientes con el antecedente de trasplante hepático de más de tres meses de evolución y que continuaban en seguimiento rutinario en la clínica de trasplante hepático.

### 7.3° Criterios de inclusión

Pacientes mayores de edad, que se cuenten con el antecedente de trasplante hepático por cualquier etiología con una evolución mayor a 3 meses al momento de la toma de la muestra y que aceptaran estado de acuerdo en participar en este estudio dando su consentimiento informado.

### 7.4° Criterios de exclusión

Pacientes menores de edad, evolución del trasplante menor a 3 meses al momento de la toma de muestra y todos aquellos que no desearon ser parte de este estudio y no consintieron el mismo.

#### 7.5° Metodología

De la población del INCMNSZ con el antecedente de THO de más de 3 meses de evolución y que estuviera activo en la clínica de THO, se le realizó una invitación verbal durante sus consultas para participar en este estudio. Se le informo y explicó de forma amplia sobre los beneficios y riesgos de este, además se le explicó que las muestras saldrían de México para ser analizadas en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) ubicado en Atlanta en los Estados Unidos de Norteamérica. Una vez que aceptaron se les pidió su firma en un consentimiento informado escrito, el cual previamente fue leído y explicado, dicho documento menciona que al firmar aceptaban participar en este estudio. Posterior a la aceptación y firma del consentimiento, se verificó su adecuado llenado y a la par se realizó una breve encuesta sobre hábitos higiénicos – dietéticos, además de posibles exposiciones al virus de la hepatitis E, una vez realizado lo anterior se procedió a la toma de muestra sanguínea durante la toma de muestra para sus estudios de seguimiento solicitados por la clínica de trasplante hepático. Se revisó cada uno de los expedientes físicos y electrónicos del INCMNSZ de los pacientes incluidos y se obtuvieron además de la información de la encuesta las características demográficas y medicas de los mismos.

El protocolo para la obtención de la muestra fue con técnica aséptica, mediante venopunción en antebrazo recolectando 10 cc de muestra sanguínea en tubo no heparinizado, posterior a la toma y en un lapso menor a las 4 horas de su extracción se sometió a su centrifugación por 15 minutos a 330 revoluciones por minuto con la finalidad de separar el suero. Realizado lo anterior se colocó el suero en 2 crioviales (Nalgene) de 2 cc mediante el uso de pipeta estéril y se etiqueto con un número de código de estudio (control interno de la CDC) y numero de referencia de cada paciente (control por INCMNSZ). El material de crioviales y pipetas fueron donados por la CDC. Las muestras fueron recolectadas de julio a septiembre del 2017, estas

se mantuvieron en congelación a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$ , una vez finalizada la recolección de todos los pacientes incluidos se enviaron según las especificaciones y recomendaciones de la CDC sin problemas.

Se logró la recolección de la mayoría de las pacientes con THO ( $n=200$ ), este proyecto de investigación contó con el visto bueno por parte del comité de bioética del INCMNSZ. De las muestras enviadas se determinó el estado serológico, por método ELISA, cuantificando inmunoglobulina G y M específicas para virus de hepatitis E y se realizó la detección del ARN del VHE por PCR, este último solo se determinó si alguna de las serologías haya sido positiva. Una vez obtenidos los resultados se procedió a la descripción y análisis estadístico con el fin de obtener la prevalencia serológica e infección activa por VHE en este grupo de pacientes, de forma secundaria se analizaron los factores que pudieran estar asociados con la infección de VHE.

#### 7.6° Variables y definiciones operacionales

Trasplante hepático: enfermo que requirió la remoción de su hígado nativo y le fue injertado un hígado de un donador fallecido por diversas circunstancias.

Serología: estudio que permite comprobar la presencia de anticuerpos en la sangre.

Anticuerpos: tipo de inmunoglobulina, proteínas producidas por el sistema inmunológico para atacar a los antígenos, como las bacterias, los virus y los alérgenos.

Virus: clase de agentes infecciosos, también conocido como antígenos, a los que se distinguió ordinariamente por su tamaño pequeño y por su parasitismo intracelular obligado.

Inmunoglobulina M: primer tipo de inmunoglobulina sintetizada en respuesta a una infección.

Inmunoglobulina G: el tipo de anticuerpo más abundante en los líquidos corporales. Brinda protección contra las bacterias y las infecciones virales.



Ácido ribonucleico (ARN): ácidos nucleicos elementales para la vida, encargado de la síntesis de proteínas y herencia genética.

Rechazo del injerto: proceso en el cual el sistema inmunitario del receptor de un trasplante ataca al órgano trasplantado, se tienen que reunir criterios clínicos, bioquímicos e histológicos para confirmar la sospecha.

## **8ª Análisis estadístico**

Los datos de las variables fueron capturados en el programa Access – Excel 2010® (Microsoft corporation) y se realizó el análisis estadístico descriptivo con el software STATA® versión 25 (StataCorp, College Station, Tx).

Se determinó la media o la mediana como medida de tendencia central y como medida de dispersión, desviación estándar (DS) o rangos intercuartiles 25%-75% (RIC) respectivamente, dependiendo de la distribución de los datos.

## **9ª Resultados**

### **9.1 Características sociodemográficas de la población**

Se reclutaron a 200 pacientes con el antecedente de trasplante hepático de más de tres meses de su inserción. La media de edad de los pacientes al momento de ser invitados para este estudio fue de 52.6 años (RIC 22 - 75 años), y media de edad al trasplante hepático de 48.9 (RIC 19 -68 años). El 51.1% (n = 103) de los sujetos que participaron en el estudio son mujeres, siendo la mayoría de origen latinoamericano (99.5%, n=199) y un tercio de los pacientes cuenta con nivel socioeconómico 3 (33.5%, n=67). El 66% (n=132) de los pacientes incluidos provienen de la región centro sur, 39.5% (n=79) radican en la Ciudad de México y 22% (n= 44) del Estado de México, el resto (38.5%, n=77) proviene de otros 26 estados de la República Mexicana, principalmente del oriente y sur de México. El 49% (n=98) de estos

pacientes radican en el área metropolitana (Ciudad de México y Estado de México), 45% (n=91) de alguna zona urbana de México, y solo el 6% (n=11) de alguna zona rural de México.

El 30% (n=60) se dedican a labores del hogar, 29.5% (n=59) realizan funciones administrativas, 13.5% (n=27) son desempleados y/o jubilados, y como grupo de riesgo el 6.5% (n=13) labora como profesional de la salud (incluye labores de enfermería, odontólogos y médicos de diversas especialidades). Ver tabla 1.

## 9.2 Características de la población relacionadas a la causa del trasplante

El 32.5 % (n=65) de las causas de cirrosis hepática que requirieron del trasplante hepático fueron por infección por virus de hepatitis C, más de 85% (n=57) de estos casos fueron debidos a genotipo 1, el origen autoinmune fue la segunda causa más frecuente con 29% (n= 58), de ellos la causa más frecuente fue por hepatitis autoinmune (9.5%, n=19) y colangitis biliar primaria (9.5%, n=19), seguido de por sobre posición (7.5%, n=15). La causa criptogenica ocupó el tercer lugar con un 17% (n=34) y es de mencionar que solo 6.5% (n=13) de los casos la cirrosis fue provocada por alcohol y 4.5% (n=9) por esteatosis hepática.

Al momento del trasplante el 61% (n=122) tenía una escala Child-Pugh C, 31% (n=62) Child-Pugh B y 8% (n=16) Child-Pugh A. La distribución con respecto al modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD, por sus siglas en inglés) al momento del trasplante fue de: 14% (n=28) con 22 puntos y 11% (n=22) con 16 puntos, la gran mayoría de los pacientes se encontraba entre 12 y 26 puntos (80%, n=170). El puntaje mínimo fue de 0 y el máximo de 42, ambos con 1 paciente cada uno, el primero de ellos fue un trasplante domino. Ver tabla 2.

De los pacientes con infección por virus de hepatitis C, el 81.5% (n=53) estaba recibiendo o bien había finalizado su tratamiento contra esta infección. El 30% (n=16) fueron tratados con ledipasvir, sofosvubir con ribavirina y 22.6% (n=12) con

paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir junto con ribavirina; el tercer esquema más usado interferón – ribavirina en el 16.9 % (n=9).

Con respecto a la duración del tratamiento contra el virus de hepatitis C, 32% (n=17) fue 12 meses y 26% (n=14) de 24 meses; en 18.8% (n=10) se requirió tratamientos por más de 48 meses.

### 9.3 Características del esquema de inmunosupresión al trasplante y al momento de su inclusión al estudio

Todos los pacientes recibieron esquema de inmunosupresión al momento de su evento quirúrgico. El 71% (n= 142) recibió el esquema estándar, consiste en la aplicación de basiliximab más esteroide en el momento cero, y posteriormente se agrega tacrolimus y mofetil de micofenolato, en 7% (n=14) se utilizó daclizumab en lugar de basiliximab y en el 20% (n=40) de los trasplantados no se utilizó basiliximab por cuestiones inherentes al paciente.

Al momento de invitar al paciente al estudio el 51 (n=102) se encontraba con monoterapia de inmunosupresión, 34.5% (n=69) con tratamiento dual y 14.5% (n=29) con triple terapia. Los medicamentos más usados son tacrolimus, prednisona y mofetil de micofenolato, en algunas ocasiones se llegan a usar ciclosporina o bien sirolimus, su uso dependió de las características y evolución del paciente en su evolución post trasplante. Ver tabla 3.

Desglosando por fármaco, el 90% (n=180) de los pacientes se encontraba bajo prescripción con tacrolimus, la dosis promedio al momento de su invitación al estudio fue de 3.4 mg/día y con niveles séricos de 5.8 ng/ml; Con prednisona 35% (n=70), la dosis mínima de 5 mg/dl la estaba consumiendo el 54.2% (n=38); y el 27.5% (n= 55) estaba con mofetil de micofenolato, el 80% (n=44) estaba consumiendo al menos de 1 gr/día de este fármaco. Solo en 6% (n=12) se encontraba usando sirolimus y 4.5% (n=9) ciclosporina. Ver tabla 4.

#### 9.4 Uso de transfusiones peri-trasplante hepático

El 96% (n=192) de los pacientes requirieron de transfusión de algún hemoderivado peri-trasplante hepático. Con respecto al uso de paquetes globulares, el 92.5% (n=185) requirió de transfusión de al menos 1 paquete globular, la media de transfusión de este hemoderivado fue de 6.5 paquetes (rangos, 0-36), el resto de los pacientes (7.5%, n=15) no requirió de ningún paquete globular peri-trasplante. Con respecto a uso de plasma fresco congelado el 89.5 (n=179) requirió al menos 1 plasma fresco congelado, sin embargo, la mayoría (62.5%, n=112) ocuparon de 1 a 5 plasmas frescos congelados.

En 74% (n=148) de los pacientes se les administro crioprecipitados, 43% (n=65) uso al menos 10 unidades; y por último con respecto al uso de concentrados plaquetarios, el 84.5% (n=169) utilizó este hemoderivado. Cabe mencionar que, en los últimos 3 meses previos a su inclusión al estudio, ningún paciente había requerido alguna transfusión de cualquier tipo de hemoderivado.

#### 9.5 Tiempo de evolución del trasplante al momento de su inclusión al estudio

Al momento actual de su inclusión al estudio, la media de seguimiento entre el trasplante hepático y la determinación serológica contra el VHE fue de 47.16 meses (rangos 3-589 meses).

#### 9.6 Características de la población relacionada a exposición y consumo de animales de riesgo

El 86.5% (n=173) reportó ausencia de exposición a animales, del 13.5% (n=27) que, si reportó exposición, el 5% (n=10) fue a aves, 5% (n=10) a ganado bovino y solo el

1.5% (n=3) fue a ganado porcino, siendo este último el principal vector descrito, de exposición al virus de hepatitis E. Tabla 5.

En cuanto a la ingesta de alimentos, específicamente carne cruda, 3% (n=6) manifestó consumo frecuente (al menos 1 vez a la semana) de este tipo de alimento. Con respecto al consumo de mariscos, el 30.5% (n=61) contestó tener ingesta regular de mariscos, de este grupo de animales, el más común (55%, n=34) fue el camarón. Tabla 6.

## 9.7 Características de la población con antecedente de rechazo al injerto hepático

El 13.5% (n=27) tenía documentado uno o más eventos de rechazo a lo largo de su evolución posterior al trasplante, el 59.2% (n=16) de las ocasiones fueron tratados solo con ajuste de la terapia de inmunosupresión y solo el 4.5% (n=9) se administraron bolos de metilprednisolona. Tabla 7.

## 9.8 Características bioquímicas de los pacientes al momento de la toma de muestra

Iniciando con la biometría hemática, la media de leucocitos fue  $5.4 \times 10^3/\text{mm}^3$  (rangos  $0.82 - 11.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ , media linfocitos 26 % (rangos 3-71%), plaquetas  $166 \times 10^9 /\text{L}$  (rangos  $43 - 414 \times 10^9 /\text{L}$ ), media de bilirrubinas total 1.17 mg/dL (rangos 0.25 – 28 mg/dL), media bilirrubina directa 0.41 mg/dL (rangos 0.04-17 mg/dL), bilirrubina indirecta 0.74 mg/dL (rangos 0.10 – 10.6 mg/dL), media alanina aminotransferasa 47.4 U/L (rangos 5-495 U/L), media de aspartato aminotransferasa 38.2 U/L (rangos 5-227 U/L), media fosfatasa alcalina 131.6 UI/L (rangos 2-1088 UI/L) y por último la gamma glutamil transferasa 117.6 U/L (rangos 4-1762 U/L). Tabla 8.

## 9.9 Seroprevalencia de inmunoglobulinas de virus de hepatitis E en los receptores de trasplante hepático

El 81.5% (n=163) no presentó anticuerpos contra el virus de hepatitis E en ninguna modalidad. Del universo estudiado, el 1.5% (n=3) resultaron positivos para ambos anticuerpos IgM e IgG para virus de hepatitis E, a ninguno se le detectó carga viral. Con respecto a la IgG contra VHE resultaron positivos el 15% (n=30) y para IgM contra VHE el 5% (n=10), solo a estos últimos les fue determinado carga viral, sin embargo, no fue positiva en ningún paciente.

El género masculino fue el más afectado, ambos anticuerpos positivos predominaron los hombres con más de 60% de esa subpoblación. Otro dato importante mencionar es que a mayor grado de inmunosupresión menor fue la detección de estos anticuerpos; en el caso de IgG positivo (n=30), 66.6% (n=20) estaba con mono dosis de inmunosupresor, 30% (n=9) con terapia dual y 3.3% (n=1) con triple terapia al momento de su inclusión al estudio. Para el caso de IgM 70% estaba con monodosis y 30% se encontraba con terapia dual, para este subtipo de anticuerpo ninguno se encontró consumiendo tres inmunosupresores.

Los pacientes que tenían antecedente de rechazo (n=27), el 14.8% (n=4) fue positivo contra el anticuerpo IgG y 7.4% (n=2) lo fue para IgM. La etiología de la cirrosis hepática que predominó en aquellos pacientes con anticuerpo IgM positivos contra virus de hepatitis E fue infección por virus de hepatitis C en el 30% (n=3) y para IgG en 36.6% (n=11).

Importante mencionar que de aquellos casos positivos por serología la gran mayoría, la totalidad del 5% (n=10) de IgM y el 85% (n=28) de IgG requirieron alguna transfusión peri-trasplante hepático, en cualquiera de sus modalidades.

## 10ª Discusión

Sin duda la infección por virus de hepatitis E genera día a día mayor información sobre su epidemiología, curso clínico y comportamiento en diversos escenarios clínicos específicos. Recientemente un estudio publicado por los Estados Unidos de Norteamérica confirma la prevalencia que va en aumento en población general, esta tanto para infecciones de novo o bien reactivación del VHE, sin bien se han logrado identificar población de riesgo, este último estudio que menciono reporto que la mayor incidencia de aumento de esta infección no son los adultos mayores sin no más bien población joven, obligando aún más a continuar investigando a futuro este VHE.

La información obtenida de este estudio (65), si bien no detecto un aumento en la prevalencia de infección por VHE, sin duda no podemos menospreciar que es una infección prevalente en nuestro medio. La prevalencia serológica en pacientes trasplantados de este estudio es igual a la descrita en población general en nuestro medio.

Estos datos pueden estar infra estimados, sobre todo por los métodos diagnósticos empleados para la detección del virus de hepatitis E. Como se hace mención en páginas previas, el emplear diversas secuencias genéticas y modelos impactan en la sensibilidad para hacer una detección fina, otro factor a incluir es el curso clínico que tiene este VHE y la ventana de oportunidad para hacer una detección es limitada. Si bien nuestra población de estudio tiene un importante factor de riesgo para que esta infección se torne crónica, el uso de inmunodepresores es una limitante para tener la certeza fiable de prevalencia de esta infección, ya que impacta en la no generación de anticuerpos contra el VHE, motivo por el cual se decidió realizar determinación del ARN del suero obtenido de los pacientes que fueron positivos para IgM.

Sin duda el estudio del paciente con sospecha de VHE es la realización tanto de serología como de determinación de carga viral es lo recomendado.

Este estudio tiene la limitante de no haber realizado la carga viral a todos los pacientes, a pesar de tener cierto grado de inmunosupresión. Lo anterior puede ser una causa de infra estimar la seroprevalencia e infección por VHE de este grupo en particular, otro factor es que solo estamos estudiando una población cautiva en un solo centro de México.

En conclusión, este estudio es el primero que evalúa la seroprevalencia del VHE en población con trasplante hepático en un solo centro de México, misma que es igual a la población sin este antecedente médico. Con el fin de realizar una detección fina y completa de la presencia de VHE es necesario contar tanto con la serología como con la determinación de la carga viral. Se necesitan más estudios con la finalidad de identificar los posibles factores asociados a esta infección por VHE, además de extender la población a estudiar y de ser posible de distintas zonas geográficas.



## 11<sup>a</sup> Figuras y tablas

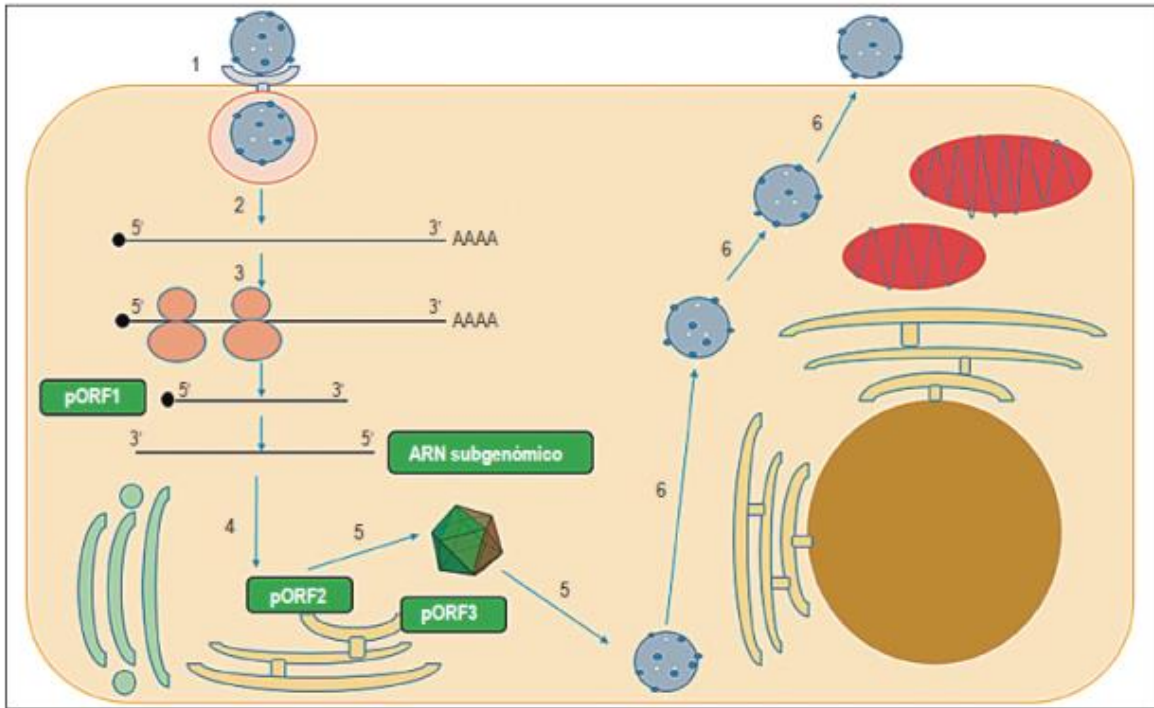


Figura 1. Esquema de la replicación del VHE. 1: entrada de la partícula viral del VHE a la célula blanco de endocitosis, mediada por un receptor; 2: descapsidación y liberación del ARN; 3: traducción de poliproteína no estructural a partir del ORF1 (pORF1) y generación de la cadena molde de polaridad negativa y ARN subgenómico; 4: traducción de pORF2 y pORF3; 5: ensamblaje de la cápside, empaquetamiento del genoma y generación de nuevas partículas virales; 6: salida de las partículas virales de la célula. pORF1: preORF1; pORF2: preORF2; pORF3: preORF3 (Tomado de Rev Col Gastroenterol vol.33 no.1 Bogotá Jan./Mar. 2018).

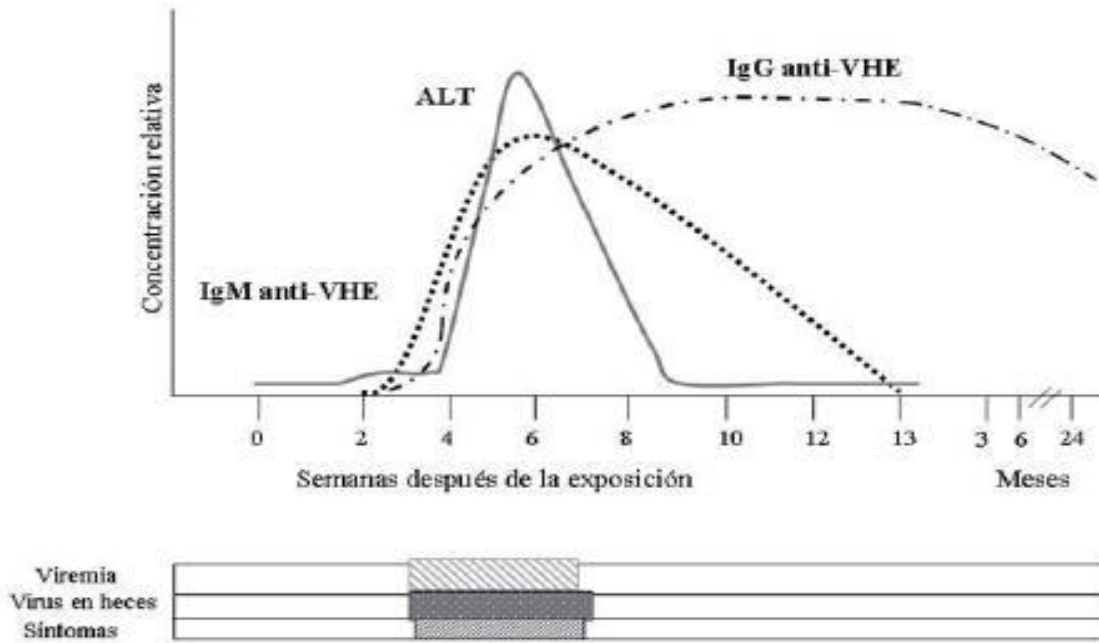


Fig. 2 Curso natural de la infección por el virus de la hepatitis E

Variables demográficas		n=200
Genero [No. de pacientes (%)]		
Masculino		97 (48.5)
Femenino		103 (51.5)
Edad al trasplante hepatico [años, media (rangos)]		
		48.9 (19-68)
Edad al ingreso al estudio [años, media (rangos)]		
		52.6 (22-75)
Raza [No. de pacientes (%)]		
Latinoamericana		199 (99.5)
Nivel socioeconomico		
1		16 (8)
2		37 (18.5)
3		67 (33.5)
4		41 (20.5)
5		8 (4)
6		13 (6.5)
7		18 (9)
Región de procedencia [No. de pacientes (%)]		
Noroeste		9 (4.5)
Noreste		4 (2)
Occidente		10 (5)
Oriente		21 (10.5)
Centronorte		6 (3)
Centro sur		132 (66)
Suroeste		11 (5.5)
Sureste		7 (3.5)
Tipo de comunidad [No. de pacientes (%)]		
Metropolitana		98 (49)
Urbana		91 (45)
Rural		11 (6)
Empleo [No. de pacientes (%)]		
Jubilado - desempleado		27 (13.5)
Ama de casa		60 (30)
Administrativo		59 (29.5)
Personal de salud		10 (5)
Veterinario		3 (1.5)
Comerciante		16 (8)
Otros		25 (12.5)

Tabla 1. Variables demográficas de la población.

<b>Características de la población y su causa de trasplante hepático</b>	
Causa de la cirrosis hepática [No. de pacientes (%)]	n=200
Criptogenica	34 (17)
Cirrosis biliar secundaria	9 (4.5)
Alcoholico nutricional	13 (6.5)
Esteatohepatitis no alcoholica	9 (4.5)
Deficiencia de alfa 1 antitripsina	2 (1)
Hemacromatosis	1 (0.5)
Esclerosis hepatoportal	1 (0.5)
Infección por virus de hepatitis C genotipo 1	57 (28.5)
Infección por virus de hepatitis C genotipo 2	8 (4)
Enfermedad de Wilson	1 (0.5)
Hepatotoxicidad inducida por farmacos	2 (1)
Tumor neuroendocrino	1 (0.5)
Amiloidosis	2 (1)
Hepatitis autoinmune	19 (9.5)
Colangitis biliar primaria	19 (9.5)
Enfermedad por sobreposicion	15 (7.5)
Colangitis esclerosante primaria	5 (2.5)
Enfermedad de Caroli	2 (1)
<b>Clasificación de Child Pugh al momento del THO</b>	
A	16 (8)
B	62 (31)
C	122 (61)

Tabla 2. Características de la población y su causa de trasplante hepático.

<b>Relación inmunosupresion al momento de su inclusion al estudio</b>	
Cantidad de farmacos [No. Pacientes (%)]	n=200
Monoterapia	102 (51)
Doble terapia	69 (34.5)
Triple terapia	29 (14.5)

Tabla 3. Cantidad de inmunosupresión al momento de su inclusión al estudio.

	IgM positivo	IgM negativo	IgG positivo	IgG negativo
Monoterapia	7	95	20	82
Doble terapia	3	66	9	60
Triple terapia	0	29	1	28

Tabla 3. Relación cantidad de inmunosupresión y serología contra VHE.

Inmunosupresión por fármaco al momento de su reclutamiento	
Tacrolimus [No. Pacientes (%)]	180 (90)
Dosis promedio [mg/día, (DE)]	3.4 ( $\pm$ 2.6)
Niveles sericos [ng/ml, (DE)]	5.8 ( $\pm$ 3.4)
Prednisona [No. Pacientes (%)]	70 (35)
Dosis promedio [mg/día, (DE)]	2.4 ( $\pm$ 3.9)
Mofetil de micofenolato [No. Pacientes (%)]	55 (27.5)
Dosis promedio [gr/día, (DE)]	0.3 ( $\pm$ 0.5)
Sirolimus [No. Pacientes (%)]	12 (6)
Dosis promedio [mg/día, (DE)]	0.05 ( $\pm$ 0.21)
Niveles sericos [ng/ml, (DE)]	0.2 ( $\pm$ 1.01)
Ciclosporina [No. Pacientes (%)]	9 (4.5)
Dosis promedio [mg/día, (DE)]	6.86 (37.8)
Niveles sericos [ng/ml, (DE)]	5.7 (29.6)

Tabla 4. Inmunosupresión al momento de la toma de muestra.

Contacto con animales vectores de VHE	(n=27)
Cerdos [No. Pacientes (%)]	3 (1.5)
Caballos [No. Pacientes (%)]	1 (0.5)
Cabras [No. Pacientes (%)]	1 (0.5)
Bovinos [No. Pacientes (%)]	10 (5)
Aves [No. Pacientes (%)]	10 (5)
Conejos [No. Pacientes (%)]	2 (1)

Tabla 5. Frecuencia de contacto con animales considerados vectores para VHE.

<b>Tipo de mariscos crudo consumido [No. Pacientes (%)] (n=200)</b>	
Ostión	3 (1.5)
Almejas	2 (1)
Pescado	6 (3)
Camarón	34 (17)
Pulpo	7 (3.5)
Jaiba	2 (1)
Salmon	2 (1)
Atún	3 (1.5)
Cangrejo	2 (1)

Tabla 6. Ingesta de mariscos crudos por la población estudiada.

<b>Tratamiento recibido en caso de rechazo (n=27)</b>	
Ajuste de terapia inmunosupresora	16 (8)
Bolos de metilpredisolona	9 (4.5)
No tratamiento	2(1)

Tabla 7. Tratamiento del rechazo del injerto.

<b>Paraclínicos al momento de su inclusión</b>	<b>[media, (DE)]</b>
Bilirrubinas totales (mg/dl)	1.1722 (±2.41)
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.4168 (±1.42)
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.7429 (±0.94)
Alanino aminotrasnferasa (U/L)	47.453 (±60.26)
Aspartato aminotransferasa (U/L)	38.27 (±38.18)
Fosfatasa alcalina (U/L)	131.695 (±136.70)
Gamma glutamiltranspeptidasa (U/L)	117.635 (±195.71)
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.41 (±1.70)
Linfocitos (%)	26.24 (±9.6)
Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	166.94 (±63.12)

Tabla 8. Valores de estudios paraclínicos al momento de su inclusión.

<b>Serología para VHE (n=200)</b>		
	Positiva	Negativa
Inmunoglobulina G [No. Pacientes (%)]	30 (15)	170 (85)
<b>Género (n)</b>		
Hombre	19	78
Mujer	11	92
<b>Causa de cirrosis hepática (n)</b>		
Virus de hepatitis C	11	54
Criptogénica	7	27
Hepatitis autoinmune	4	17
Otras	8	102
<b>Antecedente de rechazo (n)</b>		
Positivo	4	23
Negativo	26	147
<b>Tratamiento inmunosupresor (n)</b>		
Monoterapia	20	82
Biterapia	9	60
Triterapia	1	28
<b>Consumo de carne cruda</b>		
Positivo	2	4
Negativo	28	166
<b>Consumo de mariscos</b>		
Positivo	13	48
Negativo	17	122
<b>Contacto con animales</b>		
Positivo	5	23
Negativo	25	147
Ganado bovino	2	8

Tabla 9. Características en relación con serología IgG para VHE.

<b>Serología para VHE (n=200)</b>	<b>Positiva</b>	<b>Negativa</b>
Inmunoglobulina M [No. Pacientes (%)]	10 (5)	190 (95)
<b>Genero (n)</b>		
Hombre	6	91
Mujer	4	99
<b>Causa de cirrosis hepatica (n)</b>		
Virus de hepatitis C	3	62
Criptogenica	1	33
Hepatitis autoinmune	0	19
Otras	6	93
<b>Antecedente de rechazo (n)</b>	10	190
Positivo	2	25
Negativo	8	165
<b>Tratamiento inmunosupresor (n)</b>	10	190
Monoterapia	7	95
Biterapia	3	66
Triterapia	0	29
<b>Consumo de carne cruda</b>	10	190
Positivo	0	6
Negativo	10	184
<b>Consumo de mariscos</b>	10	190
Positivo	7	54
Negativo	3	136
<b>Contacto con animales</b>	10	190
Positivo	0	28
Negativo	10	162
<b>Ganado bovino</b>	10	0

Tabla 10. Características en relación con serología IgM para VHE.



## 12<sup>a</sup> Bibliografía

1. Aggarwal, R. (2011). Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Research*, 161, 15-22.
2. Aggarwal, R. (2012). Diagnosis of hepatitis E. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, Advance online publication.
3. al, A. O. (2002). A new enzyme immunoassay for the detection of antibody to hepatitis E virus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17, S360-S364.
4. al, N. K. (2013). How Should Hepatitis E Virus Infection Be Defined in Organ-Transplant Recipients? *American Journal of Transplantation*, 13, 1935-36.
5. Alvarez-Muñoz, M. T. (1999). Seroepidemiology of Hepatitis E Virus Infection in Mexican Subjects 1 to 29 Years of Age. *Archives of Medical Research*, 30, 251–254.
6. Cantú-Martínez. (2013). Detección molecular del virus de la hepatitis E en hígados de cerdo destinados al consumo humano en el estado de Nuevo León, México. *salud pública de méxico*, 55(2), 192-195.
7. Cheung, M. C. (2012). Review of the neurological manifestation of hepatitis E infection. *Ann Hepatol*, 11(5), 618-622.
8. Clayson, E. T. (1995). Viremia, Fecal Shedding, and IgM and IgG Responses in Patients with Hepatitis E. *J Infect Disease*, 172(4), 927-2933.
9. Cooper, K. (2005). 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.*, 43(4), 1684-1688.
10. Dalton, H. (2008). Pig meat consumption and. *Gut*, Suppl 1, A76.
11. Drobeniuc, J. (2010). Serologic Assays Specific to Immunoglobulin M Antibodies against Hepatitis E Virus: Pangenotypic Evaluation of Performances. *Clinical Infectious Diseases*, 51(3), e24-e27.
12. Echevarría, J. (2013). Hepatitis E Virus Infection in Latin America: A Review. *Journal of Medical Virology*, 85, 1037-1045.
13. Elizabeth, H. (2009). Prevalence of Hepatitis E Virus Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*(15), 1225-1228.

14. Haagsma, E. B. (2008). Chronic Hepatitis E Virus Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*, 547-553.
15. Harry, D. (2008). Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *The Lancet*, 8, 698-709.
16. Holla, R. P. (2013). Molecular Virology of Hepatitis E Virus. *Semin Liver Dis*, 33, 3-14.
17. Hoofnagle, J. H. (2012). Hepatitis E. *NEJM*, 367, 1237-1244.
18. Hosseini-Moghaddam, S. M. (2010). Hepatitis E Virus Infection: A General Review with a Focus on Hemodialysis and Kidney Transplant Patients. *Am J Nephrol*, 31, 398-407.
19. HR, D. (2007). The role of hepatitis E. *Aliment Pharmacol Ther*, 26, 1429-1435.
20. Huang, C. (1992). Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV). *Virology*, 191, 550-558.
21. Huang, S. (2010). Profile of Acute Infectious Markers in Sporadic Hepatitis E. *PLoS ONE*, 5(10), e13560.
22. Im, G. Y. (2013). A Case of Undulating Fevers and Elevated Liver Tests after Pancreas-Kidney Transplantation. *Semin Liver Dis*, 33(1), 89-94.
23. Jameel, R. A. (2011). Hepatitis E. *Hepatology*, 56(6), 2218-2226.
24. Kamar, N. (2008). Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis. *NEJM*(358), 811-817.
25. Kamar, N. (2010). Influence of Immunosuppressive Therapy on the Natural History of Genotype 3 Hepatitis-E Virus Infection After Organ Transplantation. *Transplantation*, 89, 353-360.
26. Kamar, N. (2011). Factors Associated With Chronic Hepatitis in Patients With Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. *Gastroenterology*, 140, 1481-1489.
27. Kamar, N. (2011). Hepatitis E Virus and Neurologic Disorders. *Emerging Infectious Diseases*, 17(2), 173-179.
28. Kamar, N. (2012). Hepatitis E. *Lancet*, 379, 2477-2488.

29. Kamar, N. (2012). Hepatitis E Virus: What Transplant Physicians Should Know. *American Journal of Transplantation*, 12, 2281-2287.
30. Kamar, N. (2013). Hepatitis E virus infection. *Curr Opin Gastroenterol*, 29, 271-278.
31. Kamar, N. (2013). Hepatitis E Virus Infection in Immunosuppressed Patients: Natural History and Therapy. *Semin Liver Dis*, 33, 62-70.
32. Kamar, N. (2014). Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*, 1111-1120.
33. Labrique, A. B. (2012). Hepatitis E, a Vaccine-Preventable Hepatitis E, a Vaccine-Preventable. *Emerging Infectious Diseases*, 18(9), 1401-1404.
34. Legrand-Abravanel F, K. N. (2010). Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J. Infect. Dis.*, 202(6), 835-844.
35. Legrand-Abravanel, F. (2011). Hepatitis E Virus Infection without Reactivation in Solid-Organ Transplant Recipients, France. *Emerg Infect Dis*, 17(1), 30-37.
36. Legrand-Abravanel, F. (2011). Hepatitis E Virus Infection without Reactivation in Solid-Organ Transplant Recipients, France. *Emerging Infectious Diseases*, 17(1), 30-37.
37. Lewis, H. (2008). Hepatitis E in England and Wales. *Emerg Infect Dis*, 14, 165-167.
38. Mansuy JM, P. J. (2004). Hepatitis E in the south west of France in. *J. Med. Virol.*, 74(3), 419-424.
39. Mansuy, J.-M. (2011). Hepatitis E Virus Antibodies in Blood Donors, France. *Emerging Infectious Diseases*, 17(12), 2309-2312.
40. Meng, X.-J. (2013). Zoonotic and Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus. *Semin Liver Dis*, 33, 41-49.
41. Merino-Ramos, T. (Feb de 2016). Prevalence of Hepatitis E Virus (HEV) Antibodies in Mexican Pigs. *Food Environ Virol*, Online.
42. Myint, K. S. (2006). Evaluation of Diagnostic Assays for Hepatitis E Virus in Outbreak Settings. *Journ Clin Microbiol*, 1581-1583.

43. Navaneethan, U. (2008). Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver International*, 1190-1199.
44. Nelson, K. E. (2011). The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*, 9(12), 1133-1148.
45. Panduro, A. (2011). Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública de México*, 53(Suplemento 1), S37-S45.
46. Pischke, S. (2010). Hepatitis E Virus Infection as a Cause of Graft Hepatitis in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*, 16, 74-82.
47. Quintana-González., A. (2003). Virus de la hepatitis E. *Rev Biomed*, 14, 165-189.
48. Razonable, R. R. (2011). Rare, unusual, and less common virus infections after organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 16, 580-587.
49. Reyes, G. (1990). Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*, 247, 1335-1339.
50. Rodríguez-Frias, F. (2012). Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 30(10), 624-634.
51. Schiff, S. N. (2013). An Update on the Hepatitis E Virus. *Curr Gastroenterol Rep*, 15(304).
52. Scobie, L. (2013). Hepatitis E: source and route of infection, clinical manifestations and new developments. *Journal of Viral Hepatitis*, 20, 1-11.
53. Takahashi, M. (2007). Prolonged Fecal Shedding of Hepatitis E Virus (HEV) during Sporadic. *J Clin Microbiol*, 45, 3671-3679.
54. Teshale, E. H. (2010). The Two Faces of Hepatitis E Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 51(3), 328-334.
55. Unzueta, A. (2014). Hepatitis E Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*, 20, 15-24.
56. Vallet-Pichard, A. (2011). VIRAL hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *Journal of Hepatology*, 55, 474-482.
57. Velázquez. (1990). Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA*, 263(24), 3281-3285.

58. Wedemeyer, H. (2012). Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology*, 142, 1388-1397.
59. Wedemeyer, H. (2013). Immunopathogenesis of Hepatitis E Virus Infection. *Semin Liver Dis*, 33, 71-78.
60. Zhang, J. (2013). Development of the Hepatitis E Vaccine: From Bench to Field. *Semin Liver Dis*, 33, 79-88.
61. Zhang, J.-Z. (2002). Occurrence of hepatitis E virus IgM, low avidity IgG serum antibodies, and viremia in sporadic cases of non-A, -B, and -C acute hepatitis. *Journal of Medical Virology*, 66(1), 40-48.
62. Zhou, X. (2013). Epidemiology and management of chronic hepatitis E infection in solid organ transplantation: a comprehensive literature review. *Rev. Med. Virol.*, 23, 295-304.
63. Zuckerman, A. (1990). Hepatitis E Virus: The main cause of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med J*, 300, 1475-1476.
64. María Camila López O et al. *Rev Col Gastroenterol* vol.33 no.1 Bogotá Jan./Mar. 2018
65. Cangin C et al. *J Med Virol*. 2019 Jan; 91(1):124-131.