



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Seroprevalencia de virus de Hepatitis E en pacientes
receptores de trasplante de riñón del
Hospital Infantil de México

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. ADA MARIA RUIZ VILLALVA



Tutor de Tesis:
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

MÉXICO, D. F.

Febrero 2014



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Seroprevalencia de virus de Hepatitis E en
pacientes receptores de trasplante de riñón del
Hospital Infantil de Mexico**

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA
DRA. ADA MARIA RUIZ VILLALVA

PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México

Tutor de Tesis

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza

Jefe de Departamento de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México

AGRADECIMIENTOS

A las dos personas que siempre han luchado por mi y junto a mi: mis padres. Nunca serán suficientes las palabras para agradecerles su incondicional apoyo, mi vida no sería lo hermosa que es, sin ellos.

A mis niños, por enseñarme más de lo que los libros y la vida me podrán enseñar jamás. Fuente de inspiración y motor de mi lucha.

A mis bellas amigas, por ser las hermanas que nunca tuve:
Ingrid, por caminar a mi lado más de la mitad de mi vida,
sin importar la distancia.

Alejandra, por ser uno de los mas grandes ejemplos de fortaleza y alegría.
Y al resto de mis amigos, por confiar siempre en mi.

INDICE

| SECCIÓN | PAGINA |
|---------------------------------------|---------------|
| Antecedentes | 5 |
| Marco Teórico | 7 |
| Planteamiento del problema | 21 |
| Pregunta de Investigación | 24 |
| Justificación | 24 |
| Objetivos | 25 |
| 1. Especifico | 25 |
| 2. Generales | |
| Métodos | |
| 1. Diseño de investigación | 25 |
| 2. Población y muestra | 26 |
| 3. Criterios de inclusión y exclusión | 26 |
| 4. Procedimiento | |
| Plan de análisis estadístico | 29 |
| Descripción de variables | 29 |
| Resultados | 30 |
| Discusión | 33 |
| Conclusión | 35 |
| Cronograma | 36 |
| Límites del estudio | 37 |
| Referencias bibliográficas | 38 |

ANTECEDENTES:

La hepatitis no-A, no-B (HNANB) transmitida entéricamente, rebautizada como hepatitis E (1-3), es probablemente una vieja enfermedad que fue descubierta recientemente (1).

Es uno de los seis principales virus capaces de causar un cuadro clínico de hepatitis viral en el hombre.

Al principio, se pensaba que esta hepatitis prevalecía en el subcontinente indio o alrededor del Himalaya, pero luego se demostró que estaba presente en casi todo el mundo. Todas las grandes epidemias fueron provocadas por la contaminación fecal de las fuentes de aprovisionamiento de agua potable, debido a las pobres condiciones socioeconómicas e higiénicas existentes. Las epidemias de las hepatitis en el subcontinente indio que eran diseminadas por el agua, se creían causadas por el VHA. Khuroo, en 1980, demostró por primera vez que una epidemia de hepatitis viral ocurrida en el valle de Cachemira no era causada por el VHA sino por un agente de HNANB (hepatitis no A-no B).

Se ha establecido que en los países en desarrollo es endémica, con transmisión fecal-oral y que en los países del primer mundo constituye una zoonosis, pues algunas cepas infectan cerdos y aves y se ha demostrado la infección interespecie, que explicaría los casos autóctonos de personas que no han viajado a países endémicos (2,20).

En los últimos años se han generado importantes avances en el conocimiento de la infección por el virus de la hepatitis E que han permitido abrir nuevas perspectivas en el concepto de la enfermedad y que deben repercutir sobre los mecanismos de prevención y control.

El impacto atribuido a la infección por este virus estaba dada por el elevado índice de mortalidad en las mujeres embarazadas, que podía alcanzar hasta un 20%. Este fenómeno es dependiente de la región geográfica donde se presente el caso, ya que esta elevada mortalidad es característica de las regiones endémicas. En los países de baja endemicidad, las mujeres que adquieren el virus no tienen mayor riesgo que la población general.

En la población pediátrica, su importancia reside en los cuadros de hepatitis fulminante, con falla aguda de la glándula hepática, con cuadros que no difieren mucho de los causados por el virus de la hepatitis A. Sin embargo, en años recientes, se ha

documentado su importancia como un agente de hepatitis crónica en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia, principalmente los receptores de trasplante de órgano sólido. Estudios recientes documentan viremia persistente por HEV en pacientes receptores de trasplante, con detección de RNA viral en sangre hasta por 16 meses continuos.

No obstante la importancia que ha venido adquiriendo este agente, hay pocos estudios en la población pediátrica y menos aún en el subgrupo de los inmunosuprimidos. Desconocemos la prevalencia de la infección, y por lo tanto su impacto es ese grupo de niños. Estudios recientes demuestran que los receptores de trasplante de órgano sólido, desarrollan formas rápidamente progresivas de fibrosis hepática, que tiene un impacto en la evolución y probablemente, en la sobrevida.

Si la prevalencia de la infección por virus de la Hepatitis E es importante, podría sugerirse en el futuro un tamizaje para este virus como parte del protocolo pretrasplante, y como consecuencia, un seguimiento más estrecho de la función hepática tras el procedimiento, de la misma manera como se realiza con otros agentes virales hepatotropos.

La hepatitis E es clínicamente indistinguible de los otros tipos de hepatitis viral aguda, por lo que un diagnóstico preciso de la hepatitis E debe basarse en pruebas de laboratorio (pruebas serológicas y detección de ARN viral). Aún más, las hepatitis virales en los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido no suelen manifestarse clínicamente, la mayoría sólo produce una elevación importante de la ALT.

La pertenencia de los 4 genotipos de VHE a un único serotipo ha facilitado el desarrollo de inmunoensayos enzimáticos de diagnóstico universales tipo ELISA para detectar anticuerpos específicos (anti-VHE) de tipo IgG e IgM, sea cual sea el genotipo del VHE.

En un país con tantos contrastes como en nuestro en donde aún se carece de condiciones sanitarias adecuadas en muchas zonas y, por otro lado, se practican procedimientos médicos de alto nivel, como los trasplantes de células madre hematopoyéticas y de órganos sólidos, es importante determinar hasta que punto el virus de la hepatitis E es un agente prevalente e importante, para que se considere dentro del abordaje y de los diagnósticos diferenciales en este grupo de niños.

MARCO TEÓRICO

Agente

El virus de la hepatitis E (VHE), es un virus no envuelto, con un ARN de simple cadena y de sentido positivo, el cual posee tres marcos de lectura abiertos y superpuestos que codifican para las proteínas estructurales y no estructurales necesarias para su ciclo replicativo.

Inicialmente se estableció que el virus de la hepatitis E (VHE) pertenecía a la familia *Picornaviridae*.

Los estudios subsecuentes de microscopía electrónica y de las propiedades físico-químicas del VHE, indicaron que el virus podría ser un calicivirus. Esto también estaba respaldado por un análisis inicial del genoma viral, que reveló tres marcos abiertos de lectura (MAL), la localización de posibles proteínas no estructurales en el extremo 5', así como de las estructurales en el extremo 3' del genoma, y la detección de ARN mensajeros subgenómicos en tejido hepático infectado, todo esto sugestivo de una relación con los Calicivirus.

Sin embargo, el orden de los genes del VHE no es idéntico al de los Calicivirus: el tercer MAL de los Calicivirus se localiza en el extremo 3' del genoma, mientras que solapa los extremos del primero y segundo MAL en el VHE. Más aún, la secuencia del VHE no tiene una relación cercana con ninguno de los virus conocidos.

Un análisis más extenso, permitió ubicar al virus de la hepatitis E en su propio género (*Hepevirus*) y su propia familia (*Hepeviridae*). (3)

El género *Hepevirus* consiste de dos especies:

1. *HEV de mamíferos*, que causa enfermedad humana e infecta a otras muchas especies de mamíferos, en particular cerdos.
2. *HEV aviar*, que es responsable de la enfermedad del gran hígado y bazo en los pollos, se sabe que infecta también otras aves como los pavos. Esta especie se cree que no se transmite al humano.

Se han identificado 4 genotipos de hepatitis E (5):

- **Genotipo 1:** Se ha aislado de los casos humanos de hepatitis epidémicos y esporádicos en Asia y África, donde la enfermedad es hiperendémica. Se ha aislado también en personas que viajan a estas regiones y que provienen de áreas no endémicas. Estos aislamientos tienen una homología en sus secuencias de más del 90%
- **Genotipo 2:** Reportado por primera vez en un brote de Hepatitis E en México. También se ha presentado en África del oeste (Nigeria y Chad). Estos aislamientos tienen una homología en sus secuencias del 75% con los del genotipo 2.
- **Genotipo 3:** Fue identificado en los casos humanos de Hepatitis E adquiridos localmente en los Estados Unidos. Estos aislamientos muestran 92% de homología entre ellos, pero únicamente 75% con los genotipos 1 y 2. El genotipo se ha reportado en varios países industrializados de Europa (Inglaterra, Francia, España, Austria, Grecia, Italia, Holanda), Japón, Australia y Nueva Zelanda.
- **Genotipo 4:** Ha sido encontrado en casos esporádicos de Hepatitis E en China, Taiwan, Japón y Vietnam.

Morfología viral

El VHE está formado por una partícula icosaédrica sin envoltura de unos 32 nm, resistente a la inactivación por las condiciones ácidas y alcalinas leves del tracto intestinal, facilitando la vía de transmisión fecal-oral.

El genoma viral está formado por una sola cadena de ARN de sentido positivo de 7,2 kb con 3 regiones codificantes de proteínas o marcos de lectura abierta (ORF): ORF1, ORF2 y ORF3, flanqueadas en 5' y 3' por dos regiones no traducidas (NTR), y una cola de poli-A en su extremo 3'. (4)

La región 5' NTR junto a una secuencia conservada de 58 nucleótidos de ORF1 y una secuencia homóloga a alfavirus del centro del ARN, que se pliegan en forma de estructuras «tallo y lazo», son esenciales para la replicación y la transcripción del VHE. ORF1 se traduce a partir de un transcrito genómico completo (el propio ARN-VHE que actúa como mensajero) y las proteínas codificadas por ORF2 y ORF3 (solapada con

ORF2) se traducen a partir de un único ARN subgenómico bicistrónico con dos codones AUG localizados en la región central del genoma homóloga a alfavirus.

- El **ORF1**, en posición 5' del genoma viral, ocupa dos tercios del mismo y codifica una gran poliproteína, de 1.693 aminoácidos proORF1 que presenta varios motivos estructurales y funcionales responsables de la replicación viral: metiltransferasa (MetTrf), cisteín-proteasa análoga a la papaína (Cys-Prot), helicasa para ARN (Helic) y ARN-polimerasa dependiente de ARN (ARN-pol). La MetTrf se justifica por la presencia un residuo de 5'-metil-guanosina en 5' del ARN (cap motive) esencial para la infectividad y replicación del VHE. El motivo esencial GDD de la región ARN-Pol parece ser el centro activo de esta enzima.
- La región **ORF2**, en posición 3' del genoma viral, codifica la proteína proORF2 de 660 aminoácidos glucosilada en las asparaginas 137, 310 y 562, componente de la cápsida viral, dímeros de proORF2, al interactuar con el extremo 5' del genoma viral por su región N terminal, rica en argininas (aa:1-101), forman la cápsida (180 moléculas proORF2 por partícula viral). La proteína proORF2 contiene 3 dominios lineales: el dominio S (aa:119-319), que forma la cápsida, y los dominios M (aa:320-454) y P (aa:320-606), que se relacionan con la interacción virus-célula huésped. El dominio P queda expuesto al exterior de la cápsida y es el posible sitio de unión de anticuerpos neutralizantes, y la diana de las vacunas que están en desarrollo.
- La región **ORF3** codifica una fosfoproteína (proORF3) de 114 aminoácidos que es traducida del ARN mensajero subgenómico a partir de un tercer codón AUG con cambio de pauta de lectura (+1) respecto al codón AUG de ORF2, por lo tanto casi totalmente solapada con ORF2. Esta proteína, prescindible para la replicación in vitro, parece ser requerida para la infección en simios. Su extremo N terminal, rico en cisteínas, se une al ARN viral formando un complejo con la cápsida viral, en cuya superficie se localiza junto a una capa lipídica que transitoriamente recubre la partícula viral durante su salida de la célula infectada.

Replicación viral

No se conocen ni los receptores celulares para el virus ni el motivo de la cápside que reconoce estos receptores, que podría localizarse en el epítipo neutralizante del dominio P214. Se ha propuesto un modelo para el ciclo replicativo por su homología con otros virus ARN. (6)

En este modelo, tras la entrada del VHE en la célula huésped:

- 1) El ARN genómico, ya sin cápsida, es traducido en el citosol para producir la poliproteína no estructural *proORF1*, que por la acción de proteasas celulares se escinde en sus componentes (MetTrf, Cys-Prot, Helic y ARN-Pol) con la colaboración de la propia proteasa *Cys-Prot* del VHE.
- 2) La *ARN-Pol* copia la cadena de ARN-VHE positivo en intermediarios de ARN-VHE negativo, moldes para que la ARN-Pol sintetice nuevas copias del ARN-VHE positivo genómico, para las nuevas partículas virales y mensajero para *proORF1*, así como el ARN-VHE positivo subgenómico, mensajero para *proORF2* (cápsida viral) y *proORF3*. Estas dos proteínas se transcriben a partir del motivo similar a alfavirus del ARN viral que parece actuar como promotor.
- 3) La cápsida viral empaqueta el genoma viral, en cuya superficie se unirá *proORF3* junto a una capa lipídica (eliminada en los viriones circulantes por un mecanismo desconocido).
- 4) Finalmente, los nuevos viriones saldrán de la célula a través de un camino no bien definido, con la posible intervención de *proORF3*.

Aunque no hay datos experimentales que confirmen este posible ciclo replicativo, se ha detectado ARN- VHE de cadena positiva y negativa en hígados de monos y cerdos infectados experimentalmente.

Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se presentan 20 millones de infecciones por Hepatitis E, más de 3 millones casos de hepatitis aguda y aproximadamente 70,000 muertes asociadas a este virus. Sin embargo, la incidencia de los casos y el genotipo involucrado depende de la región geográfica.

Países endémicos

La hepatitis E es una enfermedad determinada ecológicamente, prevalente en las regiones del mundo con bajo nivel socioeconómico, suministros de agua inseguros y pobres sistemas de alcantarillado.

Es endémica en una región amplia, que comprende mucho del sudeste asiático, Asia central, África del norte, este y occidental, y el norte de América. (5,7,8)

Hay evidencias epidemiológicas convincentes de que la hepatitis E es una enfermedad diseminable por el agua. Las epidemias de hepatitis E ocurren cuando se espera que la contaminación sea máxima; por ejemplo, durante los meses de invierno y durante las fuertes lluvias de la estación monzónica.

A continuación de las epidemias usualmente no ocurren olas secundarias de hepatitis, lo que sugiere que la transmisión por contacto persona a persona no es un factor principal en la evolución de los brotes.

Dos rasgos de la epidemiología de la hepatitis E parecen ser únicos: la alta incidencia en adultos y la alta incidencia de hepatitis fulminante con muerte subsecuente en las mujeres gestantes afectadas. (9)

En cuanto al primer punto, la tasa de seroconversión incrementa marcadamente con la edad, de menos del 10% en personas de 6 a 19 años a más de 40% en personas mayores de 60 años. Esta variación con respecto a la epidemiología de la hepatitis A fue un medio para el reconocimiento de la hepatitis E como una enfermedad nueva; en primera instancia, porque la población en la que ocurría era virtualmente inmune en 100% al virus de la hepatitis A desde alrededor de los diez años de edad.

Los genomas de varias cepas del VHE de Asia (Birmania, Paquistán y China) y de América del Norte (México), han sido secuenciados completamente, y hay secuencias parciales disponibles de cepas del VHE a partir de otras regiones. La cepa mexicana fue la que mostró mayor diferencia entre todas las cepas estudiadas. (9)

Encuestas estadounidenses entre 1988 y 1994 indican que el 21% de los adultos tienen anticuerpos anti-hepatitis E, una tasa menor que para hepatitis A (38.3%) pero más alta que contra hepatitis B (5.7%) o hepatitis C (2%). (11)

Zoonosis

Ha incrementado la evidencia de que también constituye una zoonosis, con transmisión a través de cerdos, jabalíes y venados. La prevalencia de anticuerpos anti-HEV, en veterinarios y granjeros es importante (2,12).

Además se considera que el VHE tiene potencial zoonótico al estar diseminado en la población porcina mundial. En México, se ha detectado el genotipo 3 del VHE en porcinos, y anticuerpos contra el VHE (IgG) en hasta 80% de las muestras analizadas en granjas. (2)

Es de llamar la atención que tanto en China como en México se han encontrado cepas virales comunes a humanos y porcinos. Este antecedente, junto con el hecho de que se han reportado casos de hepatitis por VHE en humanos después de comer carne cruda de animales salvajes, alertan acerca de la necesidad de realizar estudios epidemiológicos tanto en humanos como en porcinos, que serán determinantes en el control de una posible transmisión zoonótica.(20)

Países desarrollados

En los países de primer mundo, se consideraba que los escasos casos de hepatitis E eran todos importados, relacionados con viajes a zonas endémicas. Estos casos son causados principalmente por los genotipos 1 y 2, principalmente transmitidos por fuentes de agua contaminadas. Sin embargo, se ha establecido la existencia de casos autóctonos de HEV en los países desarrollados, los cuales son generalmente causados por los genotipos 3 y 4. (21)

Asimismo se ha encontrado el genoma de este virus en agua de ríos y charcos en Europa.

Hasta hace poco, se pensaba que la infección por hepatitis E no producía hepatitis crónica. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que este virus puede llevar a infección crónica en receptores de trasplante de órgano sólido, pacientes hematológicos u oncológicos que han recibido quimioterapia y en aquellos que padecen infección por VIH, lo que define una situación de riesgo en los países desarrollados. (14)

Situación en México (5)

En 1986, brotes de hepatitis aguda se reportaron en los pueblos de Huitzililla y Telixtác. El brote en Huitzilla apareció de junio a octubre de 1986, se reportaron 94 casos que cursaron con ictericia, entre los 1157 residentes del pueblo, con una tasa de infección del 5%. Dos mujeres no embarazadas, murieron. La tasa de afección fue mayor en las personas mayores de 15 años (10%), que en las personas menores (1%) y no hubo diferencia entre los sexos.

El brote en Telixtac comenzó en agosto de 1986 y terminó en enero de 1987. Se detectaron 129 casos de un total de 2194 residentes con una tasa de infección del 6%. En 1996, 363 voluntarios del estado de Hidalgo fueron investigados para detectar anticuerpos contra el virus de la Hepatitis E. De éstos, 23 (6.3%) fueron sero-positivos. Con un predominio en el sexo masculino, edad mayor de 50 años y estrato socioeconómico bajo.

En un estudio de prevalencia de hepatitis E realizado en 1999 (Alvarez-Muñoz) en jóvenes adultos en México, se muestrearon 3,549 individuos, de 1 a 29 años, representando todos los niveles sociales. Se detectaron anticuerpos en 374 (10.5%) de los sujetos. La seroprevalencia incrementaba con la edad, de 1.1% en los niños menores de 5 años, hasta 14.2% en las personas de 26 a 29 años. La prevalencia era mayor en las personas residentes de comunidades rurales, con bajo nivel educativo, pero no estaba relacionado con el nivel de desarrollo regional.

Seroprevalencia de anticuerpos IgG-VHE

La presencia de anticuerpos IgG anti-VHE, evidencia de exposición al VHE, se ha encontrado en sujetos sanos en todo el mundo. En general, en los países en desarrollo, donde las condiciones sanitarias del agua potable son muy deficientes y la hepatitis E es frecuente, las tasas de prevalencia son más altas que en los países desarrollados con baja frecuencia de casos clínicos de hepatitis E.

Son áreas de alta endemicidad (5,15):

a) Asia del Sur y Central: Con el 20-30% de prevalencia en China, el 45% en áreas rurales de Malasia y hasta el 20% en India.

b) Norte de África y Oriente Medio: Con el 26% en Egipto (70% en algunas series de adultos) y el 17% en Arabia Saudita. En India y en otros países endémicos, a pesar de los frecuentes brotes de hepatitis E, la seroprevalencia anti-HEV (4-20%) es inferior a la de la hepatitis A (VHA). Al contrario, en Egipto se detecta anti-VHE hasta en el 70% en algunas series de adultos, a pesar de la ausencia de brotes de la enfermedad.

En los países desarrollados se han comunicado tasas de seroprevalencia de anti-HEV inferiores en general, del 1-3% (por ejemplo, EE.UU. y Alemania, 2,1%; Francia,

0,9%), con casos superiores al 20% en ciertos grupos o regiones (por ejemplo, estados con gran actividad de ganadería porcina de EE. UU.).

No obstante, estas seroprevalencias parecen mayores de lo esperado teniendo en cuenta la baja tasa de enfermedad clínica por VHE en estas áreas. Así, en algunos estados de Estados Unidos la prevalencia de anti-VHE es mayor que la de anti-VHA, a pesar de la baja incidencia de hepatitis E. Estas tasas relativamente altas de anti-VHE se observan a pesar del descenso en el nivel de anticuerpos tras la infección por VHE primaria; así, por ejemplo, a los 14 años solo el 47% de afectados por un brote epidémico de VHE mantienen niveles detectables de anti-VHE y solo el 25% a los 30 años. (15)

Cuadro clínico

El período de incubación fluctúa entre 15-50 días, en 6 semanas como promedio.

La *fase preictérica* dura entre 1 y 10 días (promedio: 3-4 días) y los síntomas gastrointestinales, tales como el dolor epigástrico son comunes.

La *fase icterica* comienza abruptamente con la aparición de ictericia, coluria y acolia. En los casos no complicados esto dura de 12 a 15 días, y la recuperación es total, usualmente tiene lugar en un mes. Cerca de la mitad de los pacientes desarrollan fiebre y 2/3 se quejan de artralgias. Las pruebas de función hepática son indicativas de necrosis hepática.

Se trata de una enfermedad autolimitada, la mayoría de las personas infectadas con HEV se recuperan completamente.

La tasa de casos fatales es cercana al 1%, comparada con 0.2% con la hepatitis A.

La persistencia de la IgM anti-VHE, por lo menos por 21 meses, y la viremia prolongada (42-112 días), ha sido reportada con la liberación fecal hacia la séptima semana de la enfermedad, bastante después de la recuperación clínica y bioquímica. Tan prolongada liberación puede ser responsable de la contaminación de las fuentes de agua y de la enfermedad epidémica o esporádica. (16)

Hepatitis E en el embarazo

En las mujeres embarazadas, la hepatitis E puede ser una enfermedad seria, con una mortalidad que alcanza del 10 al 30% en el tercer trimestre de embarazo. (CDC) Esto es cierto para las embarazadas de ciertas regiones geográficas en la India, en donde frecuentemente la infección causa una falla hepática fulminante, con alta mortalidad. En contraste, reportes de Egipto, Europa y los Estados Unidos muestran que el curso y severidad de la hepatitis E durante el embarazo no difiere de las mujeres no embarazadas. La explicación para esta diferencia geográfica no están muy claras, pero podría tener que ver con el genotipo involucrado, la exposición al virus desde la niñez, con inmunidad prolongada y respuestas modificadas de la respuesta inmune ante la exposición del virus.

La lesión hepática grave producida durante el embarazo por el virus de la hepatitis E puede estar relacionada a varios factores del hospedero, como diferencias en la inmunidad y factores hormonales. Durante el embarazo incrementan la progesterona, los estrógenos y la Gonadotropina Coriónica Humana (GCH), que en estudios animales han demostrado tener un efecto supresor de la inmunidad mediada por células. Así mismo hay evidencias que indican que las hormonas esteroideas pueden influenciar la replicación viral, además producen inhibición directa de los hepatocitos que puede predisponer a la falla hepática, cuando hay exposición a agentes infecciosos.

Los cambios inmunológicos durante el embarazo incluyen una disminución del componente p65 del NK-KB, el cual es un factor de transcripción dimérico que tiene múltiples efectos celulares, incluyendo estimulación de la regeneración y desarrollo del hígado. Esta disminución asociada a la lesión tisular por el virus está relacionada con la lesión hepática fulminante.

Formas crónicas en los pacientes inmunosuprimidos

Hasta hace poco se creía que el VHE, como el VHA, solo causaba infecciones hepáticas agudas autolimitadas y casos de fallo hepático fulminante, sin que se asociara a procesos de cronicidad.

Sin embargo, recientemente se han descrito casos de infección por VHE con enfermedad hepática crónica, e incluso progresión a cirrosis, en pacientes

inmunosuprimidos, como receptores de trasplante de órganos sólidos, pacientes hematológicos, con Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) o con quimioterapia y se ha reportado un caso en un paciente en tratamiento con Rituximab para linfoma no-Hodgkin. (17, 18, 19).

Inicialmente, en el análisis de Gerolami et al, se comunicaron 14 receptores de trasplante de órganos sólidos con ALT elevada y evidencias de infección por VHE, 8 de ellos con viremia (ARN-VHE) y elevación de ALT persistentes. (20)

Posteriormente se han comunicado casos análogos, también en pacientes trasplantados (hígado, riñón o páncreas). (20)

Se han observado infecciones crónicas por VHE de genotipo 3 con cirrosis hepática en trasplantados renales, lo que sugiere que la infección por VHE puede progresar a cirrosis. Todos estos casos de infección crónica por VHE se presentan en personas inmunodeprimidas y son de genotipo 3; esto último puede ser debido a que este genotipo es el mayoritario de las zonas en que se han observado los casos.

Los pacientes con infección crónica por hepatitis E presentaban niveles inferiores de linfocitos CD2, CD3 y CD4E que los casos de infecciones por VHE autolimitadas resueltas, y un patrón histológico de hepatitis portal con infiltrado linfocitario denso y diferentes grados de fibrosis, incluso con progresión a la cirrosis, requiriendo retrasplante.

En un estudio con 1,200 adultos receptores de trasplante de órgano sólido realizado en Holanda, por Man y colaboradores en el 2012 (25), en donde se determinó la infección por HEV mediante PCR, todos los pacientes con infección crónica por HEV, presentó elevación persistente de transaminasas y el 45.5% elevó las bilirrubinas.

El estudio previamente mencionado y para dar valor a las técnicas diagnósticas empleadas, se intentó determinar la cinética de los marcadores biológicos del virus en los pacientes receptores de órgano sólido. El tiempo promedio transcurrido de positividad de RNA a la detección de IgM fue de 32 días (con un rango de 0-826 días). los títulos de IgG fueron detectados en un promedio de 124 días después de la positividad del HEV-RNA (con un rango de 0-826 días).

Todos los virus de Hepatitis E encontrados en pacientes receptores fueron del genotipo 3, el más frecuente de los países desarrollados. Asimismo, se ha encontrado mayor riesgo para infección por HEV en los pacientes que reciben tacrolimus como terapia de tolerancia inmunológica. (25)

Diagnóstico

Serología

El diagnóstico serológico de la infección por el VHE suele realizarse mediante enzoinmunoanálisis. Los antígenos utilizados en estos ensayos son proteínas recombinantes o péptidos sintéticos del VHE que se corresponden con epítomos inmunodominantes de proteínas estructurales del VHE (ORF2 y ORF3) correspondientes a las cepas Burma y México.

Existen diferencias significativas de sensibilidad (del 72 al 98%) y especificidad (del 78 al 98%). Estas diferencias se deben principalmente a una baja sensibilidad para la detección de anti-VHE en la fase convalescente (falsos negativos más que falsos positivos).

Estos ensayos también se ven afectados por la compleja cinética de la respuesta anti-VHE que puede tener una duración variable frente a cada epítomo. Así mismo, esta respuesta puede ser deficiente, especialmente durante la infección subclínica, y disminuir significativamente después de la infección aguda.

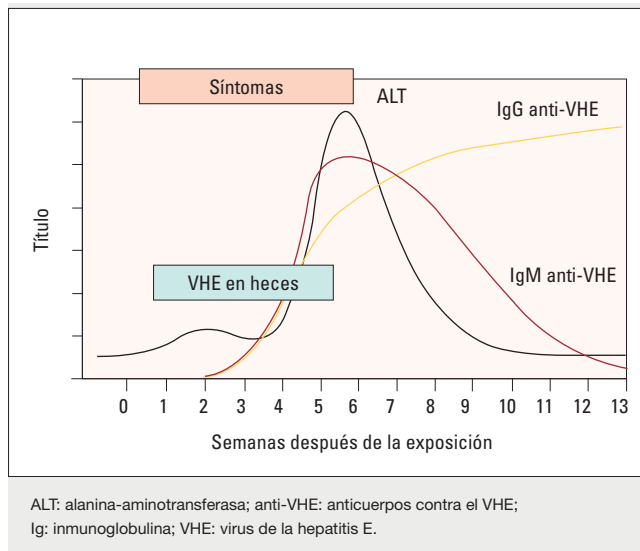
A pesar de lo mencionado, IgM anti-VHE se mantiene como marcador de elección para diagnosticar infección aguda, mientras que la IgG anti-VHE se utiliza para estudios seroepidemiológicos por su mayor accesibilidad que los estudios virológicos.

Sin embargo, ningún estudio serológico para diagnosticar infección por virus de la hepatitis E, se ha aprobado por la FDA para su uso en Estados Unidos.

Durante la infección aguda por el VHE, los anticuerpos de clase IgM preceden a las IgG por unos pocos días, aparecen en el inicio de la enfermedad clínica y disminuyen hasta desaparecer transcurridos 4-5 meses. (24)

De manera muy similar a lo que sucede con el VHA, las personas infectadas por el VHE desarrollan de forma temprana anticuerpos de clase IgM contra el virus (IgM anti-VHE), que disminuyen rápidamente tras la infección aguda hasta alcanzar valores muy bajos al cabo de los 9-12 meses siguientes.

En comparación con los anteriores, los anticuerpos de clase IgG (IgG anti-VHE) adoptan un patrón de elevación más progresiva y sus títulos persisten elevados durante períodos más prolongados, hasta 4 años y medio después de la fase aguda de la enfermedad. La seroconversión en términos de cuadruplicación de su título, puede comportarse como indicador fiable de infección aguda.



Inmunomicroscopía electrónica.

La IME permite detectar partículas en forma de virus de 27-34 nm directamente de las heces de un paciente infectado. El suero de la fase aguda ha sido más reactivo que el de convalecientes, con esta técnica. La IME, aunque muy específica, tiene un número de desventajas como medio de diagnóstico, ya que requiere un observador altamente entrenado, suficiente tiempo, y grandes cantidades de antígeno y anticuerpo. Además, el virus, con frecuencia, se libera en heces en forma degradada y se encuentran muy pocas partículas en forma de virus.

PCR

El ARN del VHE se detecta en heces mediante RT-PCR una semana antes del inicio de la enfermedad y persiste durante dos semanas más tarde, aunque en algunos casos se ha detectado 52 días después del inicio de la enfermedad.

El ARN-VHE se ha encontrado en suero en todos los pacientes en las primeras dos semanas después del inicio de la enfermedad y el intervalo de positividad es de 4 a 16 semanas.

Prevención

Como la hepatitis E es una enfermedad determinada ecológicamente, su control depende de mejoras sanitarias, la apropiada disposición de excretas y el suministro de agua potable segura. (23)

También puede ayudar la educación masiva durante y entre los brotes, con la recomendación al público de seguir precauciones higiénicas apropiadas y el consumo de agua hervida.

Como la morbilidad y la mortalidad se observa, principalmente en mujeres gestantes, durante las epidemias se debe dedicar especial atención a esta población. para esclarecer su posible aplicación. (24)

Vacunas.

La vacunación es importante para los países en desarrollo donde la hepatitis E es endémica y para los turistas.

Investigadores chinos han trabajado por 10 años para desarrollar una vacuna efectiva. Esta fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos del Estado de China en diciembre del 2011. Investigadores de la Universidad de Xiamen en Fujian modificaron genéticamente una cepa de *Escherichia coli* para sintetizar una proteína estructural del virus de Hepatitis E. El costo de la investigación inició con 1.8 millones de dólares para la instalación del laboratorio en biotecnología que se encargaría de este proyecto. La vacuna prototipo Hecolin, finalmente tuvo un costo de 80 millones de dólares, los cuales provinieron del gobierno chino.

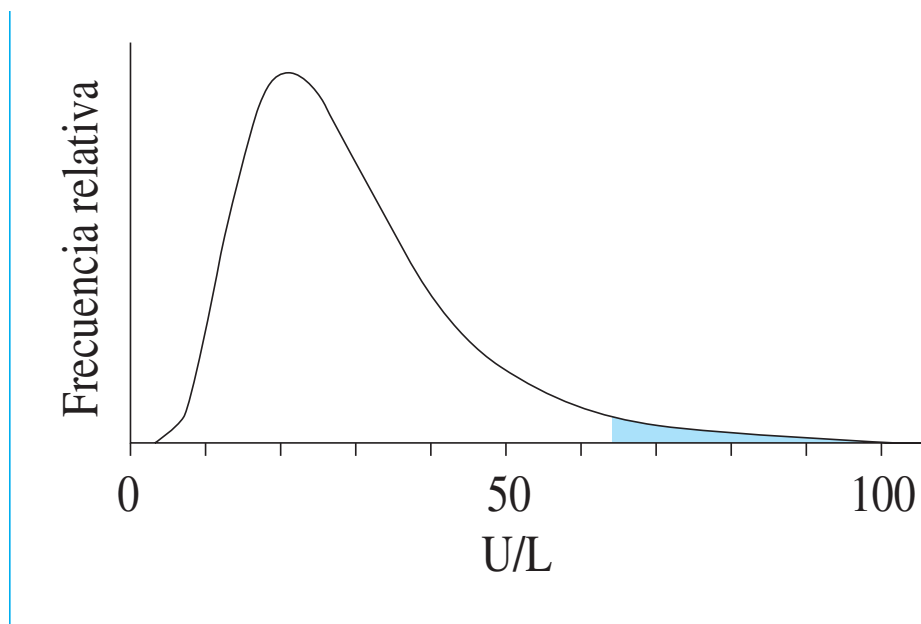
Elevación de Transaminasas, su significado

La evaluación de pacientes con elevación de las transaminasas es un problema habitual en la práctica clínica. Muchos de estos casos se detectan de manera accidental, en pacientes sin síntomas de enfermedad hepática o biliar, en la analítica solicitada por otros motivos, como, por ejemplo, estudio preoperatorio, donaciones sanguíneas o revisiones médicas, o en protocolos de estudio de distinto tipo.

Las transaminasas son enzimas que catalizan la transferencia reversible de un grupo amino entre un aminoácido y un cetoácido. Esta función es esencial para la producción de los aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas en el hígado.

Ambas enzimas están normalmente en el suero en bajas concentraciones, con valores inferiores a 40 U/L, aunque el rango de normalidad puede variar según el laboratorio.

La distribución de los valores de normalidad no muestra una distribución típica, pero son dibujados con una amplia cola en los niveles más altos. De esta forma, se consideran patológicos los valores superiores al percentil 97.



Concentraciones normales de transaminasas séricas

Aspartato aminotransferasa (AST)

La enzima AST o Glutámico Oxalacético Transaminasa (GOT) se localiza sobre todo en la mitocondria y está presente en otros órganos, además del hígado, como son, en orden de frecuencia, el miocardio, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y eritrocitos.

Alanina aminotransferasa (ALT)

La enzima ALT o Glutámico Pirúvico Transaminasa (GPT) se localiza fundamentalmente a nivel citosólico en el hepatocito, lo que explica su mayor especificidad para sugerir daño hepático.

La elevación plasmática de las transaminasas es un indicador sensible de daño hepatocelular, aunque no específico. Prácticamente cualquier enfermedad hepática que comporte un daño necroinflamatorio puede ser la causa.

El aumento de transaminasas en sangre aparece cuando existe daño de la membrana celular y no siempre requiere la necrosis de los hepatocitos. De hecho, hay escasa correlación entre el daño celular hepático y el grado de elevación de las transaminasas. Además, enfermedades no hepáticas también pueden ocasionar la elevación, aguda o crónica, de las cifras de transaminasas, sobre todo de la AST. Es el caso, por ejemplo, de procesos musculares como distrofias, polimiositis o traumatismos, o el infarto agudo de miocardio, incluso cuadros muy banales, tales como un proceso gripal, pueden producir elevaciones transitorias de las transaminasas.

La elevación de un parámetro de laboratorio la definimos en función de criterios estadísticos que establecen la normalidad. Esto es, se define como normal el rango que incluye a la media de la determinación de un parámetro concreto en grupo de personas sanas, ± 2 desviaciones estándares. Por lo tanto, el 2,5% de las personas sanas de ese grupo tendrán dicha determinación, en este caso las transaminasas, por encima del rango que consideraremos normal.

La elevación marcada de las transaminasas (más de 10 veces el basal) denota la existencia de inflamación y necrosis hepática aguda, habitualmente de duración inferior a 3-6 meses. Por ello, aunque no sea estrictamente cierto (procesos que posteriormente cronificarán pueden debutar así), solemos utilizar el término hepatitis aguda para referirnos a ella. Aunque existen otras causas menos frecuentes, entre las que se encuentran exacerbaciones de procesos crónicos, cuando la ALT es superior a 1.000 UI/l, es muy probable que nos encontramos ante una de las tres situaciones siguientes:

- *Hepatitis aguda viral (virus A, B, C, E):* Una vez comprobada la transaminasemia real, es importante una anamnesis y detallada exploración física. En primer lugar, es adecuado solicitar panel serológico de virus hepatotropos, tanto mayores (A, B, C, E) como menores (CMV, EBV, herpes, adenovirus, paramixovirus, parvovirus).

- *Hepatitis por fármacos o tóxicos*: Si los marcadores virológicos son negativos la siguiente etiología a descartar será la lesión hepática por tóxicos y medicamentos. Algunos de los más importantes son: Paracetamol, ácido aminosalicílico, antiinflamatorios no esteroides, isoniazida, sulfamidas, metildopa, ketoconazol, verapamilo.
- *Hepatitis isquémica* (fallo cardiocirculatorio agudo).
- *Otras infecciones*: Abscesos hepáticos, colangitis.

Una vez descartadas las causas enumeradas, habrá que pensar en otras etiologías menos frecuentes: Hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, enfermedad celíaca, deficiencia de alfa-1 antitripsina, hemocromatosis, miopatías, alergia a las proteínas de la leche de vaca.

Asimismo el cociente AST/ALT nos podría orientar sobre una patología determinada:

- AST/ALT \leq 1: Hepatitis vírica.
- AST/ALT > 2: Cirrosis (de cualquier etiología).
- AST/ALT > 4: Sugiere fallo hepático agudo.

Por último, existen condiciones que pueden elevar las transaminasas transitoriamente, en el momento de la extracción de la muestra, entre ellas: variación circadiana, raza, sexo, índice de masa corporal, alimentos, ejercicio, anemias hemolíticas, daño muscular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus de la hepatitis E causa grandes brotes de hepatitis viral en países en desarrollo, que involucran decenas de miles de casos. Las epidemias diseminadas por el agua ocurren en brotes unimodales, con una curva de incidencia altamente comprimida o epidemias más prolongadas con múltiples picos de incidencia.

La enfermedad es causa de considerable mortalidad y morbilidad en la población general y plantea un problema principal de salud a escala nacional en regiones endémicas. Cada año se registran 20 millones de casos de infección por el virus de la hepatitis E, más de tres millones de casos agudos por hepatitis E, y 70,000 defunciones relacionadas con este virus.

Además de su importancia epidemiológica en algunas regiones geográficas específicas, recientemente se ha descrito la presencia de formas crónicas de la infección por este virus en pacientes inmunosuprimidos y su rápida evolución a cirrosis.

Hasta el momento se ha investigado la prevalencia de infección por virus de la Hepatitis E en pacientes adultos receptores de trasplante de órgano sólido, principalmente aquellos que recibieron injerto de hígado. Se ha establecido que se trata de un agente importante, que puede generar pérdida del injerto trasplantado.

El trasplante hepático se lleva a cabo en muy pocos centros de alto nivel. Por el contrario, el trasplante de riñón es el más frecuente, sólo después del corneal. Constituye el único tratamiento definitivo existente para los nefrópatas terminales. Los distintos institutos de salud están incorporando las técnicas y protocolos en boga, haciendo de este procedimiento la única alternativa para mejorar la calidad de vida e incrementar la sobrevida.

A pesar de todo, el trasplante renal no es un procedimiento que esté exento de complicaciones. Aunque se intenta determinar los riesgos infecciosos mediante la toma de serologías en el periodo pre-trasplante, existen muchas infecciones que no se incluyen en estos protocolos, y, hasta el momento, no se ha implementado la determinación sistemática de marcadores biológicos de infección por HEV en esta población.

Las diferencias en sensibilidad y especificidad de las técnicas serológicas son especialmente relevantes en el diagnóstico de la infección por VHE. Si el diagnóstico

de esta enfermedad es de importancia en el contexto mencionado, es de importancia llegar a estandarizar dicha prueba diagnóstica en un futuro.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de infección por virus de hepatitis E en los pacientes trasplantados de riñón en el Hospital Infantil de México, antes y después del trasplante?

JUSTIFICACIÓN

La hepatitis E es una enfermedad infecciosa se encuentra ampliamente diseminada en el mundo. Trabajos recientes han reportado casos de hepatitis E con progresión a la cronicidad y a la enfermedad hepática crónica en los receptores de trasplantes de órganos sólidos que se encuentran en tratamiento inmunosupresor, pero también en aquellos que reciben quimioterapia, padecen enfermedades hematológicas o se encuentran infectados por Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida. Todos los grupos mencionados son de importancia en el paciente pediátrico.

La prevalencia descrita en pacientes adultos con trasplante hepático va del 1 al 4% y las series publicadas son muy cortas.

Desconocemos si la prevalencia de infección por virus de la Hepatitis E es lo suficientemente significativa en la edad pediátrica como para estudiar con detenimiento los efectos de esta infección en los pacientes que han sido trasplantados. Este trabajo en donde se busca establecer la prevalencia de infección por virus de la hepatitis E en pacientes pediátricos trasplantados de órgano sólido podría constituir la base de futuros estudios en donde se determinen relaciones de causa-efecto, pero además podría recomendarse un tamizaje previo al trasplante de órgano sólido o un seguimiento posterior. Un estudio serológico o de búsqueda de RNA viral en heces o en sangre podría llegar a ser útil.

Una vez detectados los receptores de órgano sólido con infección por este agente viral, la determinación de transaminasas, aunque el paciente se encuentre asintomático, ha demostrado ser la forma más sencilla de diagnosticar cronicidad y

agudizaciones durante la evolución de este grupo etéreo susceptible. Si bien, estos pacientes podrían elevar discretamente las enzimas hepáticas de manera secundaria al tratamiento inmunosupresor, el incremento súbito, de varios cientos de unidades, es significativo de lesión hepática por causa infecciosa.

OBJETIVOS

Objetivo específico:

-Determinar la presencia de respuesta inmunológica reciente (IgM) y de memoria (IgG) específica para virus de la Hepatitis E en un grupo de pacientes trasplantados de injerto renal, previo y posterior al trasplante.

Objetivos generales:

-Describir la presencia de alteraciones en las cifras de transaminasas de los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido y presencia de memoria inmunológica para virus de hepatitis E.

-Fundamentar la búsqueda intencionada de IgM-HEV en los pacientes inmunosuprimidos con elevación de enzimas hepáticas, incluyendo a los receptores de trasplante de órgano sólido.

-Incluir la búsqueda de infecciones activas por el virus de la hepatitis E en los protocolos de trasplante de órgano sólido.

METODOLOGÍA:

DISEÑO

Estudio descriptivo transversal (estudio de prevalencia).

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos mexicanos con enfermedad renal crónica terminal, receptores de trasplante alogénico renal del Hospital Infantil de México Federico Gómez. (muestras serológicas).

Se incluyó a la población trasplantada de injerto renal en el periodo de diciembre del 2009 al 2011.

PERIODO DE REALIZACION

Mayo 2012-Abril 2013

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Menores de 18 años.
- Enfermedad renal crónica terminal.
- Receptores de injerto renal de donador vivo relacionado o cadavérico entre diciembre del 2009 y diciembre del 2011.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Muestras no disponibles en el banco serológico del departamento de Nefrología.
- Casos en donde no se contaban con ambas muestras: Basal (pretrasplante) y seguimiento (postrasplante).
- Falta de accesibilidad a los datos: Expediente clínico no disponible.
- Hepatitis activa por otra causa.

PROCEDIMIENTOS

1. La existencia de un banco de sueros, con muestras congeladas (almacenados a -20°C); de los pacientes incluidos, tomadas antes del trasplante, permitió determinar la presencia de HEV previa al procedimiento del injerto. Dichos sueros fueron sometidos a un análisis tipo ELISA en búsqueda de anticuerpos tipo IgM e IgG. Se realizó dicha prueba en muestras serológicas de este grupo de pacientes tomadas un año después del trasplante renal.
2. Diagnóstico serológico de VEB: Se realizó mediante métodos disponibles comercialmente (*US Biological*®). Los procedimientos se realizaron en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Infantil de México.

Kit Virus de Hepatitis E IgM ELISA *US Biological*®

Emplea una técnica cualitativa de inmunoensayo. Las platinas o pozos del kit están recubiertas de una combinación de antígenos sintéticos y recombinantes de Hepatitis E que corresponden a sitios de la estructura viral.

- Las muestras se diluyen 1:1000 con amortiguador, se añaden a los pozos de microtitulación y se incuban. Si existen anticuerpos específicos para Hepatitis E se unirán al antígeno que recubre las paredes de la platina.
- Posteriormente se realiza un lavado para remover los componentes de la muestra que no se unieron.
- Una solución estandarizada de peroxidasa de rábano conjugada con anticuerpos anti-humanos IgM de cabra se agregan para crear un “sándwich” con los anticuerpos inmovilizados durante la primera incubación.
- Se realiza una segunda incubación y un segundo lavado.
- Se agrega el sustrato TMB (tetrametil-bencideno) que reaccionará con la peroxidasa de rábano, después de un periodo corto de incubación.
- Únicamente los pocillos que contienen anticuerpos IgM contra hepatitis E y enzima conjugada mostraran un cambio de color.
- La reacción enzima-sustrato se termina agregando ácido sulfúrico y el color es medido mediante espectrofotómetro, con una longitud de onda de 450 nm.
- Las muestras con valores mayores o iguales al punto de corte se consideran reactivos .

FASES DEL ESTUDIO

I) Fase inicial: Prueba piloto.

Existen diferencias reportadas en sensibilidad y especificidad de las técnicas serológicas, y considerando que hasta el momento no es una prueba estandarizada, se llevó a cabo una prueba piloto.

Se recolectaron de marzo a noviembre del 2012, 59 muestras de sangre en tubos estériles de polipropileno de 15 ml tipo Corning® para prueba de los reactivos.

Los pacientes incluidos correspondían a un grupo de 59 pacientes pertenecientes a los servicios de Gastroenterología, Oncología médica, Hematología y Trasplantes.

Punto de corte para IgM: 0.2213

Punto de corte para IgG: 0.4880

II) Fase definitiva:

1. Se llevó a cabo la cuantificación de IgG e IgM en suero almacenado y congelado de pacientes en protocolo de trasplante renal, desde diciembre del 2009 a diciembre del 2011.
2. Se realizó una primera medición en el suero tomado como control pretrasplante durante el internamiento electivo para la realización de éste.
3. Se realizó una segunda medición en el suero tomado 1 año después del trasplante de injerto renal.

III) Revisión de expedientes:

Así mismo se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los expedientes de los pacientes incluidos para definir:

- Fecha de nacimiento
- Presencia o no de hepatitis aguda concurrente.
- Valores de transaminasas antes y después del trasplante.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se obtuvo una base de datos con: Nombre, registro, fecha de nacimiento, fecha de trasplante renal, resultados de serologías IgM e IgG anti-HEV pre y postrasplante, así como transaminasas pre y postrasplante.

Se introdujo en el paquete estadístico SPSS versión 21 para determinación de frecuencias y análisis de porcentajes.

VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

Presencia de anticuerpos IgM y/o IgG específicos para virus de la hepatitis E en sueros de pacientes trasplantados de riñón, antes y después del trasplante:

- *Definición Conceptual:* Detección de anticuerpos tipo IgM e IgG en el suero de pacientes en protocolo de trasplante renal, mediante método de ELISA antes y después del injerto.
- *Definición Operacional:* Presentes-Positivo y Ausente-Negativo
- *Tipo de variable:* Nominal

VARIABLES DEPENDIENTES

Valor de transaminasas en el momento de la toma de muestra sérica:

La primer cuantificación se realizó durante los controles pretrasplante inmediatamente previos al injerto. La segunda cuantificación fue un año después del procedimiento, en la consulta externa.

- *Definición Conceptual:* Detección de transaminasas, Alanino Aminotransferasa (ALT) y Aspartato aminotransferasa (AST) en el suero de pacientes en protocolo de trasplante renal, antes y después del injerto. Las cifras normales de transaminasas varían con la edad y el laboratorio, los límites de normalidad de este estudio fue de: ALT: 0-45 UI/L y AST: 0-35 UI/L
- *Definición Operacional:* Cifra encontrada en UI/L
- *Tipo de variable:* Numérica

RESULTADOS

I) Prueba piloto.

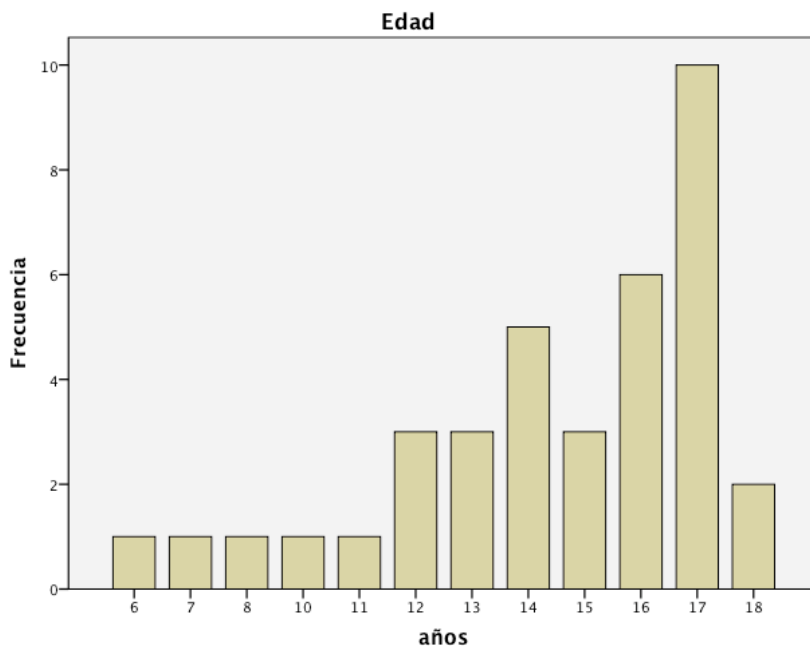
Los pacientes incluidos correspondían a un grupo de pacientes pertenecientes a los servicios de Gastroenterología, Oncología médica, Hematología y Trasplantes.

Se obtuvo un paciente positivo para IgG anti-HEV, proveniente del grupo de Oncología.

Asimismo, 3 pacientes resultaron positivos para IgM anti-HEV, provenientes de los grupos de Oncología (2) y Gastroenterología (1).

II) Fase definitiva: Serología IgG-HEV e IgM-HEV a pacientes en protocolo de trasplante renal.

Dentro del grupo de los 37 pacientes con enfermedad renal crónica terminal que fueron receptores de injerto renal, muestreados antes y después del trasplante: 20 eran del sexo femenino (54%) y 17 del sexo masculino (46%). La edad promedio fue de 14.43 años \pm 3.03, con una edad mínima de 6 años y máxima de 18.



Distribución de edades de la población de estudio

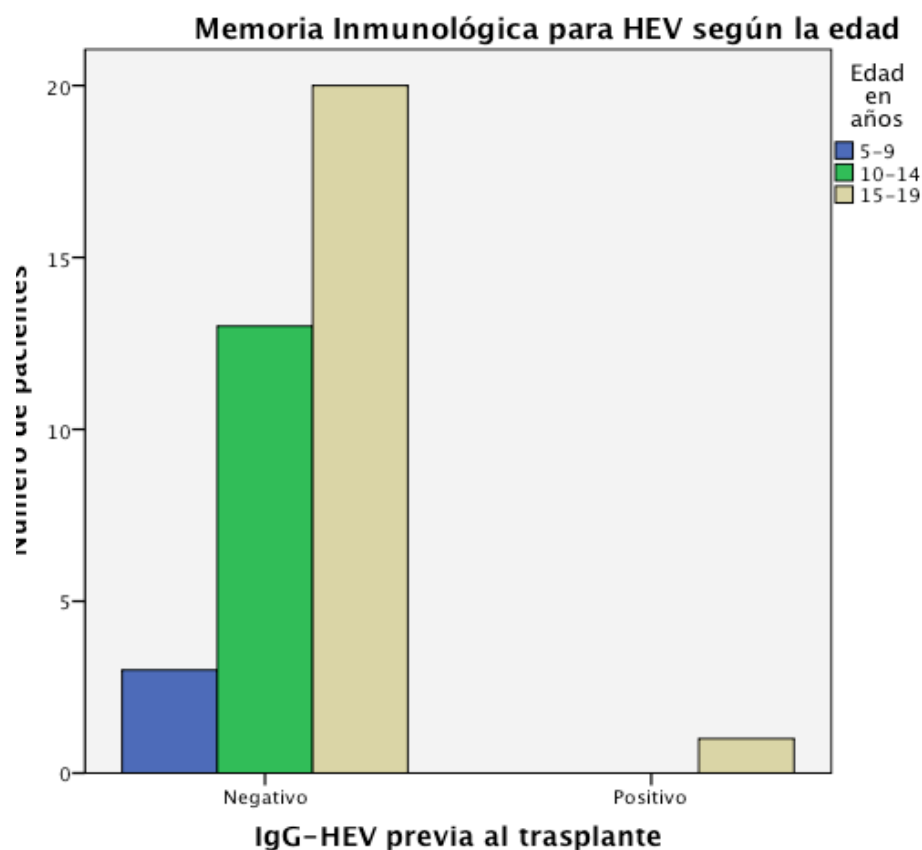
Grupo de los Individuos No Trasplantados:

Inicialmente se llevaron a cabo las pruebas en 64 muestras serológicas congeladas, incluyendo los sueros de 39 pacientes receptores de trasplante de riñón, previamente al trasplante renal y 27 de sus donadores vivos. Es decir en personas sanas (donadores) y pacientes con patología renal de base, pero sin injerto.

| Grupo | Total (n) | IgM | Porcentaje IgM | IgG | Porcentaje IgG |
|-----------|-----------|-----|----------------|-----|----------------|
| Donadores | 27 | 0 | 0% | 3 | 11% |

| Grupo | Total (n) | IgM | Porcentaje IgM | IgG | Porcentaje IgG |
|----------------------------|-----------|-----|----------------|-----|----------------|
| Receptores (pretrasplante) | 37 | 0 | 0% | 1 | 2.7% |

Individuos No Trasplantados: 64, incluyendo 27 donadores y 37 paciente receptores de trasplante renal previamente al procedimiento. Se obtuvo una seroprevalencia del 6.25%.



La cifra de transaminasas en el internamiento electivo para realización de trasplante antes de realizar el procedimiento.

Valor de transaminasas previo al trasplante

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|------------------------|----|--------|--------|-------|------------|
| ASTpre | 37 | 7 | 50 | 22,49 | 9,805 |
| ALTpre | 37 | 19 | 89 | 34,81 | 15,608 |
| N válido (según lista) | 37 | | | | |

Grupo de Individuos Trasplantados

Se determinó la presencia de IgM e IgG en los sueros de los pacientes trasplantados, un año después del procedimiento:

| Grupo | Total (n) | IgM | Porcentaje IgM | IgG | Porcentaje IgG |
|-------------------------------|-----------|-----|----------------|-----|----------------|
| Receptores (postrasplante) | 37 | 1 | 2.7% | 2 | 5.4% |

Asímismo se cuantificaron los valores de transaminasas en suero tomado en los niños, un año después del trasplante renal:

| Valor de transaminasas un año después del trasplante | | | | | |
|------------------------------------------------------|----|--------|--------|-------|------------|
| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
| AST | 37 | 7 | 50 | 22,49 | 9,805 |
| ALT | 37 | 19 | 89 | 34,81 | 15,608 |

DISCUSIÓN

El grupo de individuos *no trasplantados* incluyó a las personas sanas enlistadas como donadoras y a los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, en el periodo previo al procedimiento de trasplante.

En este grupo, que incluía a los futuros receptores, todos menores de 18 años y a los donadores adultos, la seroprevalencia fue de 6.25%, en relación con la seroprevalencia documentada en México de aproximadamente 10.5% en la población general.

Ninguno de los pacientes estudiados que resultaron reactivos para anticuerpos tipo IgG anti-VHE había viajado a zonas hiperendémicas para VHE, no se dedicaban a trabajos rurales, ni a tareas que impliquen contacto directo con animales de granja. Ninguno de éstos pacientes tenía antecedentes ni presentaban hepatitis al momento de ser estudiados.

En el periodo previo al trasplante, signos serológicos de infección pasada o actual fueron encontradas en el 11% de los donadores y en el 2.7% de los receptores. Los donadores eran todos mayores de 20 años, los receptores, por el contrario, eran pacientes pediátricos menores de 18 años. Lo cual podría corresponder a los hallazgos internacionales de una mayor prevalencia de infección por HEV conforme incrementa la edad.

En la segunda medición de anticuerpos IgG e IgM a los 37 pacientes, un año posterior al trasplante renal, la seroprevalencia fue del 5.4%. Un paciente previamente seronegativo, presentó positividad a IgM, lo cual podría ser un reflejo de infección aguda tras el injerto. Otro más, previamente seronegativo, seroconvirtió a IgG (+), lo anterior asociado a contacto con el virus posterior al procedimiento. El paciente con memoria IgG previa al trasplante continuó positivo.

El paciente positivo para IgM en el año posterior al trasplante, y con probable infección reciente, fue receptor de riñón de donador cadavérico, y no contamos con una serología del donador, específica para virus de hepatitis E.

Cabe destacar que los fármacos inmunosupresores que se administran a estos pacientes tras el procedimiento pueden inhibir la producción de anticuerpos específicos contra HEV. De manera que la toma de serologías como control pretrasplante podría ser un instrumento importante para el tamizaje, pero en las

determinaciones posteriores podrían incluirse métodos directos derivados de PCR. Algunas publicaciones mencionan la búsqueda de PCR viral en heces, que además, hablaría del estado de portador y diseminador de la infección.

La cuantificación de anticuerpos específicos, pudieran reflejar la eficiencia de la respuesta humoral ante el virus de la hepatitis E, pero, como sucede con todos los patógenos virales, la respuesta más importante para el control de la infección es la respuesta celular. De manera que, aunque útil para tamizaje, la serología no puede definir más allá de la exposición previa o reciente a este virus.

Adicionalmente, llama la atención que no existieron elevaciones significativas de las transaminasas en ninguno de los grupos, incluyendo los pacientes que resultaron positivos a IgM, y por lo tanto, con una probable infección reciente. Si bien, para el diagnóstico de hepatitis activa también sería ideal el criterio histopatológico, los niveles de transaminasas son importantes para definir la presencia de lesión hepática concurrente, antes de planear un método invasivo como la toma de biopsia hepática.

Es interesante que los estudios incipientes acerca de la infección por el virus de la hepatitis E en pacientes receptores de órgano sólido describen formas crónicas y graves, mientras que en el presente estudio no encontramos ningún caso de hepatitis aguda, tanto por la clínica o por la elevación de transaminasas durante o posteriormente a la positividad de los anticuerpos específicos (IgG e IgM anti-HEV).

CONCLUSIONES

Este es un estudio descriptivo simple de prevalencia de infección por virus de hepatitis E, una infección ampliamente difundida, pero de la que todavía estamos llegando a nuevas conclusiones, ya que en el pasado, el virus se definía como un agente generador de infecciones subclínicas y, en un subgrupo específico de pacientes, de cuadros de hepatitis agudas muy similares a las causadas por el virus de la hepatitis A, inclusive de hepatitis fulminantes.

De acuerdo a la información del Registro Nacional de Trasplantes, el 30% de los casos, de pacientes con insuficiencia renal, candidatos a trasplante, llegan a obtener el beneficio de este procedimiento, obteniéndose el riñón a partir de donador vivo relacionado o cadavérico.

Asimismo, conforme el Cenatra, de los 2,361 trasplantes de riñón hechos en el 2012, 375 (16%) fueron en menores de 18 años. De éstos 750 fueron realizados en el Distrito Federal y un promedio de 30 en este hospital.

Es una población significativa ya que la cirugía de trasplante renal es la única esperanza de curación de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal.

Para profundizar en la importancia de este virus en los pacientes con trasplante de órgano sólido, no importa si éste es de hígado o de riñón, se requiere la determinación de infección por HEV en el periodo pretrasplante y durante el seguimiento postrasplante cuando exista elevación de transaminasas de origen desconocido, aunque, como ya se mencionó, en los pacientes con inmunosupresión podría considerarse más sensible una prueba de PCR para búsqueda del ARN viral.

Los recientes hallazgos acerca de las formas crónicas y abigarradas de hepatitis E, que pueden culminar en cirrosis rápidamente progresiva, en los pacientes trasplantados de órgano sólido han abierto un campo amplio de investigación para definir a este virus como un posible causal de hepatitis en pacientes postrasplantados con serología negativa para HAV, HBV y HCV, que en otros años se adjudicaban a causa tóxica o medicamentosa.

CRONOGRAMA

| | 2012 | | | | | | | | | | | | 2013 | | | | | |
|-----------------------------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | DIC | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN |
| Toma de muestras de Prueba Piloto | | | XX | XX | XX | XX | XX | XX | XX | XX | XX | | | | | | | |
| Procesamiento de sueros de banco | | | | | | | | | | | | XX | XX | | | | | |
| Revisión de expedientes | | | | | | | | | | | | | XX | XX | | | | |
| Análisis | | | | | | | | | | | | | XX | XX | XX | XX | XX | XX |
| Presentación y difusión de resultados finales | | | | | | | | | | | | | | | XX | XX | XX | XX |

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Como cualquier estudio transversal que busca determinar prevalencia, no es posible sustentar inferencia en la causalidad, ni es posible establecer riesgos relativos directos.
- La población es una muestra determinada por el tipo de institución donde se realizó, solo se eligieron pacientes pediátricos. Esto pudiera constituir un sesgo de muestra.
- La cifra de las transaminasas solo fue descriptiva, ya que su elevación puede ser multifactorial en el paciente trasplantado, ya sea por fármacos, alteración de la respuesta inmunológica e infecciones por otros virus hepatotrópos no descritos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Reyes GR, Purdy MA, Kim J, Luk K-T, Young LM, Fry KM, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247:1335-9.
2. Meng, X. J. 2000. Zoonotic and xenozoonotic risks of hepatitis E virus. *Infect. Dis. Rev.* 2:35–41.
3. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol.*2008;48:494–503
4. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology.* 1991;185:120–31. 36.
5. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: a Systematic Review. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals of World Health Organization. 2010
6. Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jaqmeel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci.* 2008;33:451–64.
7. Khuroo MS. Hepatitis E: The enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Indian J Gastroenterol* 1991; 10:96- 100.LM, et al.
8. Centers for Disease Control. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: Mexico. *MMWR* 1987; 36:597-602.
9. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology.* 2008;48:1577–85.
10. Yin SR, Purcell RH, Emerson SU. A New Chinese isolate of hepatitis E virus: Comparison with strains recovered from different geographical regions. *Virus Genes* 1994; 9:23-32
11. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis.* 2009;200:48-56.

- 13.** Christensen PB, Engle RE, et al. Time trend of the prevalence of Hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1026-1031.
- 14.** Halac U, Béland K, Lapierre P. Chronic hepatitis E infection in children with liver transplantation. *Gut* 2012; 61:597-603
- 15.** Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1484–93. 2012.
- 16.** Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, Moeckli R, Jameel S. Hepatitis E and long-term antibody status. *Lancet* 1993; 341:1355. 45(suppl):49-58.
- 17.** Puoti M, Moiola MC, Travi G, Rossotti R. The burden of liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *Semin Liver Dis*. 2012;32:103-13.
- 18.** Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2009;361:1025-7.
- 19.** Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, Heudier P, Giordanengo V, Fuzibet JG, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med*. 2009;150:430-1.
- 20.** Gerolami R, Moal V, Picard C, Colson P. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. *J Hepatol*. 2009;50:622–4.
- 21.** Kuniholm M, Purcell R, Maquillan Geraldine. Epidemiology of Hepatitis E Virus in the United States Results from the third national health and nutrition examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis*. (2009) 200 (1): 48-56
- 22.** Negro F. Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:817–21.
- 23.** Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings. *MMWR*. 2003;52(No. RR-1):1-36.
- 24.** Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol* 2008; 80: 646-58.
- 25.** Navaneethan U, Mohajer M, Shata. Hepatitis E and Pregnancy. Understanding the pathogenesis. *Liver Int*. 2008 November; 28(9): 1190–1199.
- 26.** Pas S, Man Rob, Mulders C, Balk A, van Hal P. Hepatitis E Virus Infection among Solid Organ Transplant Recipients, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*. May 2012; Vol. 18, No. 5