

# Virus de la hepatitis tipo E y su relación con la transfusión sanguínea

Herrera Gómez Felipe de Jesús\*

La hepatitis E (HE) se presentó en los años 80 como una sospecha de hepatitis viral aguda ocurrida durante una epidemia en el valle de Kashmir en la India, ésta se asoció a una brote de hepatitis no A no B que se presentó de 1955 a 1956 en Nueva Delhi como resultado de la contaminación con materia fecal del agua potable, ocasionando la infección en 29,000 personas (2.3% de la población residente en algunas áreas afectadas) cuya incidencia fue en mayor parte en adultos jóvenes con las peculiaridades de presentarse como una infección de corto periodo prodrómico y con una importante frecuencia de falla hepática fulminante en mujeres embarazadas y alta tasa de mortalidad. También en la década de los 80 se presentaron casos entre soldados soviéticos durante la campaña militar en Afganistán asociándose a una forma de hepatitis inexplicable, estableciéndose entonces la vía de contagio fecal-oral. Una década después se aisló al virus, estableciéndose a éste como virus de la hepatitis E (VHE) causante de infección de hepatitis entérica no A no B.

A partir del año 2000 se confirmó como una zoonosis que infecta humanos, cerdos y otros mamíferos, debido a esto se considera el único virus de hepatitis con reservorios animales, siendo las

fuentes más comunes de contaminación alimentos como la carne de cerdo, pollo, conejos, jabalíes y ciervos. Aunque las vías de transmisión fecal-oral y por ingesta alimentaria para el VHE están bien establecidas, se han observado casos de pacientes infectados por trasfusión sanguínea, por lo cual se deben considerar otras posibles vías de transmisión. El VHE es un virus ARN clase IV perteneciente al género *Herpesvirus* único miembro de la familia *Herpeviridae*. Está formado por una partícula icosaédrica sin envoltura de 32 nm, es resistente a la inactivación por las condiciones ácidas y alcalinas del tracto intestinal, lo cual facilita la vía de transmisión fecal-oral. Su genoma viral está formado por una sola cadena de ARN de sentido positivo de 7.2 kb con tres regiones codificantes de proteínas ORF. Sus genotipos 1 y 2 están restringidos a humanos y se asocian a epidemias transmitidas por el agua en regiones endémicas, los genotipos 3 y 4 incluyen las cepas humanas, porcina y de otros mamíferos que son responsables de casos esporádicos de HE en regiones no endémicas.

La infección por VHE es probablemente la causa más frecuente de hepatitis aguda a nivel mundial; se estima que un tercio de la población se ha infectado por este agente, sobre todo en regiones endé-

\* Jefe del Banco de Sangre de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío del IMSS, León, Guanajuato. Médico responsable del Banco de Sangre de la Policlínica de Especialidades Médicas, San Francisco del Rincón, Guanajuato.

**Citar como:** Herrera GFJ. Virus de la hepatitis tipo E y su relación con la transfusión sanguínea. Rev Mex Med Transfus. 2024; 16 (s1): s24-s28. <https://dx.doi.org/10.35366/117583>



micas como: China, India, Asia Sudoriental y Central, Oriente Medio y África. Cabe mencionar que en México han ocurrido dos brotes únicos (1986-1987). El VHE ingresa al huésped principalmente a través de la vía oral; a pesar de que no es posible asegurar su replicación extrahepática, se ha detectado ARN viral en células mononucleares. Se considera que el periodo de incubación en humanos es de cuatro a cinco semanas, según algunos estudios es detectable en heces fecales una semana previa a la aparición de los síntomas y hasta dos semanas después. A nivel sérico son detectables los ácidos nucleicos virales dos semanas después del inicio de la enfermedad y continúan positivos hasta las 16 semanas. La cantidad de dosis infecciosa puede ser decisiva para la extensión de las secuelas, por lo que puede permanecer de forma subclínica, pero ser transmisible. A la fecha, se desconocen los mecanismos patogénicos que ocasionan el aumento en la mortalidad por insuficiencia hepática fulminante en mujeres embarazadas (20-30%). El daño hepático se asocia a coagulación intravascular diseminada relacionada con los cambios inmunológicos y hormonales presentes durante la gravidez. Las posibles vías de transmisión son en orden decreciente: fecal-oral, por contaminación de los suministros de agua potable, por alimentos contaminados, crudos o poco cocidos, por transfusión de productos sanguíneos contaminados, por transmisión vertical (materno fetal) y por contacto directo con personas infectadas. En cuanto a la transmisión parenteral del VHE, se debe tomar en cuenta que los hemocomponentes son susceptibles a contaminarse por virus sin envoltura debido a que los mecanismos de inactivación pueden ser insuficientes para estos microorganismos. En los casos reportados con infección de VHE por transfusión de componentes sanguíneos en regiones no endémicas (Japón, Reino Unido, Francia), se asoció al consumo de carne de cerdo por parte del donante de sangre. Todos los casos reportados de infección por VHE relacionados a la transfusión se asocian a los genotipos 3 y 4, lo cual sugiere la transmisión parenteral, considerándose entonces como riesgo residual a la transfusión.

La HE por transfusión cursa por lo general en forma asintomática, como ocurre en la mayor

parte de los casos en zonas no endémicas y puede incluso no diagnosticarse. Sin embargo, debido al aumento de la prevalencia serológica en el mundo para el VHE y que la infección puede ocasionar serias complicaciones clínicas en pacientes inmunocomprometidos y mujeres embarazadas, el aumento en la incidencia de infección residual por transfusión debido a este agente debe tomarse como una situación de atención por parte de los sistemas de salud en países desarrollados y subdesarrollados.

La presencia de anticuerpos IgG anti-VHE evidencia la exposición al VHE y se ha detectado en sujetos sanos a nivel global. En países en desarrollo donde no hay adecuado saneamiento del agua potable, la hepatitis E es frecuente presentando tasas de prevalencia mayores que en países desarrollados que tienen baja frecuencia de casos clínicos. La presentación clínica de la infección por VHE más común es en forma de hepatitis aguda, afecta a individuos de 15 a 40 años de forma autolimitada y sin secuelas, y se manifiesta de tres a seis semanas posteriores al contacto. Puede ser subclínica (anicterica) o presentarse como hepatitis colestásica con ictericia, anorexia, náusea, vómitos y ocasionalmente fiebre.

La falla hepática fulminante puede ocurrir hasta en 1% de los casos con mayor morbimortalidad en pacientes hepatópatas y mujeres embarazadas; estas últimas muestran mayores tasas de mortalidad y peor pronóstico obstétrico y fetal que otras hepatitis virales. Recientemente se han descrito casos de infección por VHE con enfermedad hepática crónica y progresión a cirrosis hepática en pacientes inmunosuprimidos, hematológicos o en tratamiento con quimioterapia.

El diagnóstico por laboratorio de la hepatitis E es indispensable, ya que clínicamente esta patología es indistinguible de las demás hepatitis virales agudas. La pertenencia de los cuatro genotipos a un único serotipo del VHE ha facilitado el desarrollo de estudios para diagnóstico tipo ELISA que detectan anticuerpos específicos (anti-VHE) de tipo IgG e IgM contra la proteína de la cápsida viral codificada por ORF2. Los estudios de biología molecular detectan el genoma viral ARN-VHE y su genotipado por secuenciación se determina

mediante RT-PCR convencional y en tiempo real, que se pueden realizar en sangre, heces y aguas residuales.

El primer caso de hepatitis B transmitida por transfusión data del año 2004 en Japón, a partir de entonces se han reportado casos en Francia, Reino Unido, Alemania y España. Debido al aumento en la prevalencia de la infección, se ha puesto mayor atención por parte de las autoridades de salud de varios países, mismos que han reconocido la necesidad de implementar estudios de serología y biología molecular para la detección del VHE en donadores de sangre. Respecto a las fracciones de la sangre que pudiesen ser más factibles para la transmisión del VHE, se ha concluido son aquellas con mayor volumen de plasma como lo son el plasma fresco y los concentrados plaquetarios. Acorde a la prevalencia de la infección por VHE en cada país es que se ha hecho obligatorios o no dichos estudios. Las estrategias para el estudio del VHE en donadores de sangre se clasifican en aquellas donde se hace tamizaje por serología o biología molecular (NAT) a todos los donadores de sangre (Irlanda, Reino Unido, Países Bajos) o selectivamente para aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de complicaciones debido a la infección por VHE (Francia, Austria, Luxemburgo), la cual suele ser más compleja en su aplicación.

En la *Tabla 1* se observan los rangos de reactividad a anticuerpos anti-IgG en la población mundial de donadores de sangre. En cuanto a la infección por VHE en Latinoamérica, hasta hace poco tiempo se pensaba era poco frecuente, no existían estudios epidemiológicos suficientes, situación que ha cambiado en la última década en que ya se cuenta con mayor información de detección del agente en animales, medio ambiente y reportes de casos clínicos.

Los primeros reportes de la prevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE en Latinoamérica datan del año 2006, siendo del 1.5 al 8% de la población, aumentando ésta en los siguientes años debido a la mejora en la metodología diagnóstica siendo del 4 al 40.3%, dependiendo la región y el tipo de estudio realizado. En la *Tabla 2* se resumen los casos reportados de hepatitis aguda por VHE en La-

tinomérica, donde se observan casos esporádicos causados por el genotipo 3 y 1. Sólo México y Cuba ha notificado brotes en los que se han identificado genotipos 1, 2 y 3, siendo este último el más común en los casos clínicos. Los casos crónicos son muy escasos, probablemente porque el VHE no se toma en cuenta como probabilidad diagnóstica. Las manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad son muy raras.

Debido al aumento de la incidencia de la HE en el mundo se han implementado acciones para disminuir su impacto, como son el saneamiento del agua potable, la educación en higiene personal de la población y el adecuado manejo de los alimentos. En el año 2011 se aprobó una vacuna en China que cuenta con evidencia de efectividad contra los genotipos 1 y 4, no contando a la fecha con evidencia de su efectividad contra el genotipo 3. En cuanto a la detección del VHE en donadores

**Tabla 1:** Rangos de reactividad a anticuerpos anti-IgG en la población mundial de donadores de sangre.

	IgG positiva, tasa de aumento (%)
Regiones de baja y media prevalencia	
Inglaterra	12.0
Escocia	4.7
Irlanda	5.3
Serbia	15.0
Suiza	4.9
Austria	13.5
España	19.9
España	8.7-17.4
Estados Unidos	10.7-12.3
Australia	6.0
Nueva Zelanda	4.0-9.7
Fiji	2.0
Arabia Saudita	18.7
India	17.7
Países de alta prevalencia	
Países Bajos	20.9-31.0
Francia	22.4-23.6
Alemania	29.5
Polonia	43.5
China	29.2

Modificado de: Bi H, Yang R, Wu C, Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e158.

**Tabla 2:** Resumen de casos reportados en Latinoamérica de hepatitis aguda por virus de la hepatitis E (VHE) mediante IgM anti-VHE o ARN-VHE.

País	Pacientes estudiados	IgM anti-VHE	ARN-VHE	Genotipo VHE (n)	
Argentina	No reportados	ND	2	3i (2)	
	35	3	3	3i (2)	
	231	6	9	1a (1)*	
				3a (5)	
				3a (5)	
				3b (1)	
	143	4	9	3a (7)	
				3i (2)	
	1	ND	1	ND	
	4	ND	2	ND	
Brasil	1	1	1	3	
	1	1	0	ND	
	17	5	ND	ND	
	64	1	1	36b (1)	
	96 <sup>§</sup>	0	3	3 (2)	
				3i (1)	
	552	6 <sup>¶</sup>	6	3b (1)	
	379	1	0	–	
	Chile	59	1	ND	ND
	35	12	ND	ND	
Colombia	344	6	ND	ND	
	40	ND	9 heces	3	
Cuba	146	24	ND	ND	
	258	53	ND	ND	
	39	18	ND	ND	
	58	58	2 suero 18 heces	1 (11)	
México	94	ND	2 heces	2a/3	
	129	ND	1 heces		
	75	75	13	1 (5)	
Perú	747	4	ND	ND	
	2	ND	2	ND	
Uruguay	No reportados	9	9	3 (9)	
	1	1	1	1	
Venezuela	74	22	3	1 (2)	
				3 (1)	

\* Caso importado de la India. <sup>§</sup> Personas con trasplante de riñón. <sup>¶</sup> Dos personas con trasplante de hígado.

ND = no disponible.

Modificado de: Pisano MB, Mirazo S, Re VE. Hepatitis E virus infection: is it really a problem in Latin America? Clin Liver Dis (Hoboken). 2020; 16 (3): 108-113.

de sangre, ésta varía en todos los países a pesar de contar con la evidencia del riesgo que representa la infección residual de la hepatitis E por transfusión en pacientes con mayor riesgo, siendo la única forma de prevención el tamizaje en disponentes de sangre con la metodología disponible acorde a las consideraciones de costo-beneficio y prevalencia de cada una de estas regiones.

En nuestro país, la *Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de*

*sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos* no incluye la detección del VHE en las pruebas de serología obligatorias para la validación y liberación de los componentes obtenidos de la sangre, la cual se incluye en el proyecto de Norma Oficial Mexicana que se encuentra en revisión específicamente en el punto 10.4.3.5 en el cual se sugiere la detección de este agente como prueba adicional a las pruebas de escrutinio si la situación epidemiológica de la

región geográfica lo requiere, existan factores de riesgo del donador o el receptor de los hemocomponentes para transmitir o desarrollar la enfermedad. Las pruebas de detección de VHE en donadores de sangre acorde al proyecto de norma incluyen el tamizaje mediante ensayo inmunoenzimático y la amplificación de ácidos nucleicos, en cuanto a la confirmación se especifica la detección de anticuerpos por inmunoblot, o bien, por detección de genoma viral mediante amplificación de ácidos nucleicos. Se espera en un futuro inmediato continúe el desarrollo de vacunas más efectivas y al alcance de la población, además de mejorar las tecnologías de inactivación de patógenos en los componentes derivados de la sangre, así como la contención de la infección por VHE por parte de las autoridades sanitarias a nivel mundial.

## Bibliografía

1. Rodríguez-Frias F, Jardi R, Buti M. Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 (10): 624-634.
2. Nelson KE. Transmission of hepatitis E virus by transfusion: what is the risk? *Transfusion*. 2014; 54 (1): 8-10.
3. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Faccio G, Bianchi M, Calizzani G et al. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus*. 2015; 13 (1): 6-17.
4. Petrik J. Hepatitis E international forum. *Vox Sanguinis*. 2015. doi: 10.1111/Vox.12285.
5. Bi H, Yang R, Wu C, Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol Infect*. 2020; 148: e158.
6. Pisano MB, Mirazo S, Re VE. Hepatitis E virus infection: is it really a problem in Latin America? *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020; 16 (3): 108-113.
7. Cheung CKM, Wong SH, Law AWH, Law MF. Transfusion-transmitted hepatitis E: what we know so far? *World J Gastroenterol*. 2022; 28 (1): 47-75.
8. Viera-Segura O, Calderón-Flores A, Batún-Alfaro JA, Fierro NA. Tracing the history of hepatitis E virus infection in Mexico: from the enigmatic genotype 2 to the current disease situation. *Viruses*. 2023; 15 (9): 1911.
9. Tanaka A, Matsubayashi K, Odajima T, Sakata H, Iida J, Kai K et al. Universal nucleic acid donor screening revealed epidemiological features of hepatitis E and prevented transfusion-transmitted infection in Japan. *Transfusion*. 2024; 64 (2): 335-347.