

# Artículos de Revisión

## HEPATITIS E, ZOONOSIS EMERGENTE Y ONE HEALTH

**Margarita Martín Castillo**

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología

Departamento de Sanidad y Anatomía Animales

Facultad de Veterinaria

Universitat Autònoma de Barcelona

### Resumen

La hepatitis E es una de las principales causas de hepatitis aguda en el mundo. Se ha demostrado que una de las principales fuentes de infección en áreas desarrolladas es el contacto directo con cerdos o el consumo de alimentos cárnicos de origen animal. Recientemente se ha descrito que otras especies animales, además del porcino, pueden ser reservorios del virus de la hepatitis E incrementando el potencial riesgo zoonótico de esta infección. El abordaje desde un punto de vista de *One Health* permitirá ampliar el conocimiento de las vías de transmisión y el control de la infección a nivel global.

### Abstract

*Hepatitis E is one of the main causes of acute hepatitis in the world. One of the main sources of infection in developed areas is the direct contact with pigs or the consumption of pork and other meat foods of animal origin. Recently it has been described that other animal species besides pigs can be reservoirs of the hepatitis E virus increasing the potential zoonotic risk of this infection. The approach from the point of view of One Health will allow to expand the knowledge of the transmission routes and the control of the infection at a global level.*

### La hepatitis E en un contexto de salud global

El concepto de “una sola salud”, también conocido como “salud global” o *One Health*, se basa en reconocer que la salud humana está en íntima relación con la de los animales y el ambiente. Tiene especial importancia cuando se estudian zoonosis, ya que se requiere combinar esfuerzos entre especialistas de diferentes disciplinas. Para ello se requiere un enfoque multisectorial y trabajar a nivel local, regional, nacional y mundial, con el objetivo de conseguir una sola salud.

Una de las principales causas de hepatitis víricas agudas en el mundo es el virus de la hepatitis E (VHE). Según

la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que anualmente se producen más de 20 millones de infecciones por VHE que conducen a más de 3 millones de casos de enfermedad. La gran mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves y aproximadamente un 15 % tienen un curso clínico (diferente según la zona geográfica y el tipo de virus presente).

El estudio de la hepatitis E es un claro ejemplo de la aplicación del concepto de *One Health*, dado que la enfermedad está ligada estrechamente a factores ambientales y a la existencia de reservorios animales. La contaminación ambiental a partir de las excreciones (heces y orina) de los portadores, amplifica y facilita su diseminación en una determinada área. Para luchar contra esta infección se re-

quiere el abordaje conjunto y multidisciplinar que asegure una salud global.

## Etiología de la hepatitis E

El virus de la hepatitis E (VHE) es un pequeño virus de RNA de polaridad positiva y de un tamaño aproximado de 7,2 kilobases, organizado en tres marcos de lectura abierta (ORF, de sus siglas en inglés). En la actualidad el VHE se clasifica en la familia *Hepeviridae* que cuenta con dos géneros, el *Orthohepevirus*, que incluye cuatro especies designadas como A, B, C y D, y el *Piscihepevirus* con una única especie aislada solo en peces<sup>[8]</sup>. Entre los *Orthohepevirus A* (VHE-A) se han identificado hasta la fecha ocho genotipos distintos (VHE1 a VHE8) en una gran variedad de mamíferos incluyendo humanos. El VHE-B contiene los virus de origen aviar; el VHE-C se ha detectado principalmente en ratas (C1) y carnívoros (C2); y el VHE-D engloba a los aislados obtenidos de murciélagos [Figura 1]. La lista de especies animales que se sabe que se pueden infectar por alguna variedad de VHE es larga y sigue aumentando a medida que se realizan nuevos estudios epidemiológicos<sup>[9, 12]</sup>.

Entre los *Orthohepevirus A* se han identificado hasta la fecha ocho genotipos distintos en una gran variedad de mamíferos incluyendo humanos

Los genotipos VHE1 y VHE2 solo infectan de forma natural a humanos. El VHE1 está relacionado con los cuadros de mayor gravedad, que pueden complicarse hacia formas de hepatitis fulminante, especialmente en mujeres gestantes y con un alto índice de mortalidad (25 %).

Los genotipos VHE3 y VHE4 se han detectado en un gran número de especies animales, especialmente en suidos

(cerdo, jabalí), y son la principal causa de las infecciones en personas en regiones industrializadas, siendo el VHE3 el de mayor distribución mundial y el que se asocia a los casos autóctonos. Los estudios filogenéticos de los aislados porcinos y humanos de una misma zona son más similares entre sí que los obtenidos de la misma especie de zonas distantes. Esto indica un posible origen común de tipo ambiental o una transmisión zoonótica, ya sea a partir del contacto directo o indirecto con animales portadores o por el consumo de productos cárnicos crudos o poco cocinados que conserven el virus. Entre los reservorios del VHE3 se encuentran, además del cerdo, animales domésticos y salvajes, tales como jabalíes, ciervos, mangostas, conejos y rumiantes, entre otros, y es posible la transmisión de la infección por las mismas vías que las descritas en el cerdo. El VHE4 es el genotipo principal del cerdo y de los casos humanos esporádicos en países asiáticos como China o India. Otros animales, o sus productos alimenticios como la leche de vaca, también podrían ser una fuente de infección para las personas.

El resto de genotipos aislados tienen una distribución más limitada en cuanto a hospedadores y áreas geográficas. El VHE5 y el VHE6 se han detectado únicamente en jabalíes en Japón. El VHE7 ha sido descrito en camellos de Oriente Medio y también en un paciente inmunosuprimido que había referido consumir habitualmente carne y leche de esta especie, por tanto también se le considera un genotipo zoonótico<sup>[4]</sup>. Recientemente se ha detectado el genotipo VHE8 en un dromedario asiático, aunque se desconoce si

también tiene capacidad de transmitirse a personas a través del consumo de productos cárnicos o leche<sup>[10]</sup>.

## Formas de presentación clínica

En las personas afectadas, los síntomas de la hepatitis E incluyen dolor abdominal, fiebre, anorexia, vómitos e ictericia y el curso suele ser autolimitante en la mayoría de los casos, con una curación completa entre 2 y 6 semanas. Aunque en la población general el índice de mortalidad

Género	Especie	Genotipo	Hospedador principal
<i>Orthohepevirus</i>	<i>Orthohepevirus A</i> (VHE-A)	VHE1	Humanos
		VHE2	Humanos
		VHE3	Cerdo, jabalí, venado, mangosta, conejo, humanos
		VHE4	Cerdo, jabalí, vaca, humanos
		VHE5	Jabalí
		VHE6	Jabalí
		VHE7	Dromedario (humanos)
		VHE8	Camello asiático
<i>Orthohepevirus B</i> (VHE-B)	VHE-B (I a IV)	Aves	
<i>Orthohepevirus C</i> (VHE-C)	VHE-C1	Rata (humanos)	
	VHE-C2	Hurón, visón	
<i>Orthohepevirus D</i> (VHE-D)		Murciélagos	
<i>Piscihepevirus</i>	<i>Piscihepevirus A</i>		Trucha y otros peces relacionados

Figura 1. Clasificación taxonómica de la familia *Hepeviridae*, indicando géneros, especies, genotipos y los hospedadores más comunes en cada caso (elaboración de los autores a partir de Smith et al. 2014<sup>[4]</sup>).

## Infección natural por *Orthohepevirus A* (VHE-A) y sus genotipos

Se piensa que sólo algunos genotipos del VHE-A pueden afectar de forma natural a personas, aunque la importancia e impacto de la infección varían según el genotipo vírico, las condiciones ambientales en las que se produce el brote y algunas características individuales del paciente.

no suele ser superior al 1 %, en algunos casos puede desarrollarse una hepatitis fulminante con un mayor riesgo de muerte.

Se distinguen dos formas principales de presentación de hepatitis E que están en relación con el genotipo del virus y el área geográfica:

- 1) Grandes brotes epidémicos producidos por VHE1 y VHE2, en países con deficientes estructuras sanitarias de África, Asia y algunos países latinoamericanos, que pueden causar cientos o miles de casos, sobre todo en adultos jóvenes. El origen de las infecciones tiene relación con la presencia de portadores que en condiciones insalubres facilitan la diseminación. La principal vía de transmisión es la fecal-oral, por contaminación del agua de bebida, alimentos y utensilios del hogar, a partir de las heces de los portadores. Por este motivo, los países en vías de desarrollo con difícil acceso a agua potable son los más afectados. También aparecen brotes de hepatitis E en áreas que sufren conflictos bélicos, hambruna, inundaciones y otras catástrofes naturales o provocadas, ya que suelen ir ligados a la existencia de campos de refugiados, en donde se produce el hacinamiento de personas con sistemas higiénicos deficientes.
- 2) Presentación de casos esporádicos en países industrializados, en pacientes que han visitado recientemente zonas endémicas y en los que el VHE1 es el genotipo más frecuente. Sin embargo, en los últimos años se han incrementado los casos de hepatitis E autóctonos producidos por el genotipo VHE3. Se trata de pacientes sin historial de viajes recientes y en los que el origen de la infección no está bien definido. Para estos casos se han propuesto varias formas de contagio:

- Ser receptor de una transfusión de sangre o un trasplante de órganos a partir de un donante infectado asintomático.
- Realizar actividades que impliquen contacto con animales portadores o el ambiente contaminado, como es el caso de veterinarios, ganaderos y guardas forestales, entre otras.
- Consumo de productos cárnicos en crudo o poco cocinados, especialmente de origen porcino, pero también de productos frescos contaminados por aguas residuales (por ejemplo, verduras,

▶▶ La principal vía de transmisión es la fecal-oral, por contaminación del agua de bebida, alimentos y utensilios del hogar, a partir de las heces de los portadores

▶▶ Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son de tipo neurológico, como el desarrollo de síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia neurálgica y meningitis

hortalizas, fresas y otros frutos). Asimismo, se han descrito brotes asociados al consumo de marisco.

## Factores individuales en la evolución de la hepatitis E

Un sector de la población con mayor riesgo de sufrir complicaciones son las embarazadas que se infectan por VHE1 en el segundo y tercer trimestre de gestación. Se ha descrito transmisión placentaria y aborto, y también el desarrollo de hepatitis fulminante con tasas de mortalidad del 20-25 %. Esta grave presentación clínica se cree que está relacionada con la interacción de una serie de factores víricos, hormonales e inmunológicos que se producen durante el embarazo.

En algunos pacientes la infección por VHE3 puede volverse crónica dando lugar al desarrollo de fibrosis hepática y cirrosis. Esta evolución se ha observado en individuos de edad avanzada, con algún factor de riesgo, como alcoholismo o enfermedades hepáticas previas o que padecen algún tipo de inmunosupresión, por ejemplo infección por el VIH, ser receptor de un trasplante de órganos o seguir un tratamiento con quimioterapia.

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son de tipo neurológico, como el desarrollo de síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia neurálgica y meningitis.

## El VHE en suidos

Los primeros indicios de que la infección por VHE en cerdos podría tratarse de una zoonosis datan de los años 90, cuando Meng y colaboradores (1997)<sup>[5]</sup> detectaron y secuenciaron por primera vez el VHE a partir de heces de lechones y comprobaron que eran similares a algunos aislados humanos autóctonos de los Estados Unidos.

Actualmente, los cerdos y los jabalíes se consideran reservorios naturales del VHE3 en gran parte del mundo y del VHE4 en Asia, coincidiendo con los genotipos de casos autóctonos humanos en los países industrializados. En

Japón se han detectado también VHE5 y VHE6 en jabalíes, aunque hasta la fecha no se han descrito estos genotipos en humanos.

Diversos estudios indican que la infección por VHE sigue un patrón endémico en las granjas porcinas, llegando hasta un 100 % de animales seropositivos en algunas explotaciones [Figura 2]. En los cerdos, la infección sigue un curso subclínico y la única lesión microscópica detectable en animales jóvenes es una

hepatitis multifocal de leve a moderada, que puede pasar desapercibida. La infección se inicia hacia las 8-12 semanas de vida, coincidiendo con la pérdida de inmunidad pasiva materna, y el virus está presente en heces y sangre durante varias semanas más. La aparición de IgM y posteriormente de IgG hace desaparecer progresivamente la viremia y excreción fecal [Figura 2].

Debido a la persistencia del VHE en el ambiente, pueden producirse reinfecciones sucesivas de manera que una proporción de cerdos llegan al matadero infectados<sup>[2]</sup>. El virus está presente en hígado y bilis en elevada concentración durante varias semanas y se ha comprobado su presencia en piezas destinadas al consumo. Por otro lado, la detección del VHE en músculo es controvertida, ya que no se ha demostrado claramente la replicación vírica y se considera que su presencia más bien podría deberse a contaminación cruzada durante el despiece de las canales y su manipulación posterior. Esta podría ser la causa de los brotes de origen alimentario por consumo de carne cruda o poco cocinada.

En países desarrollados existen evidencias epidemiológicas de la transmisión del VHE por contacto directo con cerdos y jabalíes. En algunos estudios se ha comprobado una seroprevalencia significativamente superior a la de la población general entre ganaderos y veterinarios de porcino, y lo mismo se ha observado en personas con mayor contacto con jabalíes, como es el caso de cazadores y guardas forestales, entre otros.

La transmisión por vía alimentaria de la hepatitis E se ha relacionado con el consumo de productos cárnicos (hígado y carne) crudos o poco cocinados de origen animal como cerdo, pero también carne de caza como jabalí o venado. El virus se inactiva con calor y no supone un riesgo, pero si la pieza es gruesa o los gustos culinarios así lo demandan, no se alcanzaría la temperatura suficiente. No obstante, hay pocas descripciones documentadas que demuestren la transmisión por alimentos, debido a que el diagnóstico de hepatitis E de los pacientes es posterior al consumo y no siempre se dispone de

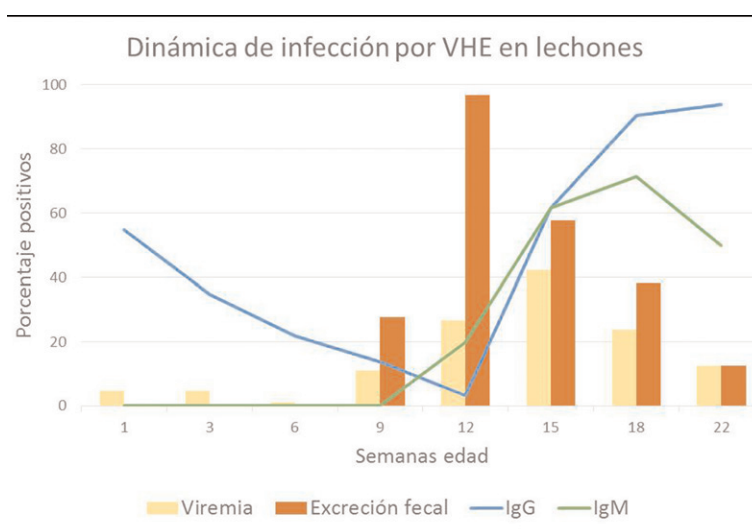


Figura 2. Dinámica de la infección por VHE en una granja de cerdos (elaboración de los autores a partir de Casas et al., 2011<sup>[2]</sup>).

restos de la comida sospechosa para su análisis. Sin embargo, los estudios filogenéticos de los aislados obtenidos en humanos y los obtenidos en cerdos de la misma región indican que las secuencias son prácticamente idénticas.

Por otro lado, la descripción de casos esporádicos e incluso brotes familiares en individuos con factores de riesgo asociados a la hepatitis E se ha

incrementado en los últimos años y se han logrado evidencias directas de que se trata de una zoonosis alimentaria. Recientemente se ha descrito en España un brote familiar de hepatitis E relacionado con el consumo de carne de jabalí<sup>[7]</sup>. Uno de los miembros, afectado por VIH, presentó un cuadro de hepatitis aguda por VHE3. El resto de la familia no enfermó, pero de todos los miembros se logró amplificar RNA-VHE a partir de una muestra de suero recogida un mes después del consumo de la carne de jabalí. El análisis de parte de la pieza de carne de jabalí que la familia conservaba congelada permitió detectar la presencia de VHE con una homología del 100 % con el fragmento amplificado a partir del suero del paciente.

En algunas regiones de Europa se ha detectado VHE en productos cárnicos o a base de hígado de cerdo. En Córcega, el *figatellu* es un embutido típico elaborado a partir de hígado y riñones de cerdo que se consume crudo o a la brasa. En un estudio de tipo caso-control realizado en el sur de Francia en 2010 se identificó que la ingestión de *figatellu* era un factor de riesgo para la infección por VHE. Posteriormente, se confirmó que las secuencias

de la ORF 1 y la ORF2 del VHE detectado en restos congelados de una pieza de este embutido, eran 100 % idénticas a las detectadas en una paciente que había consumido este producto dos meses antes<sup>[6]</sup>.

### VHE en otras especies animales

Además de cerdo y jabalí, otras especies pueden ser reservorios de virus y producir infecciones en personas. En 2009, se comunicó por primera vez la presencia

La transmisión por vía alimentaria de la hepatitis E se ha relacionado con el consumo de productos cárnicos (hígado y carne) crudos o poco cocinados o de caza

de una variante de VHE3 en conejos en granjas de China. Poco después se ha confirmado esta infección en otros países, incluidos algunos europeos, tanto en conejos de granja, como domésticos y silvestres. Los análisis filogenéticos de algunas cepas de conejos se han relacionado con las de casos humanos, lo que indica su potencial zoonótico, aunque se desconoce la forma de transmisión<sup>[3]</sup>.

La reciente descripción del genotipo VHE7 en dromedarios de Dubai se ha relacionado con la infección por este virus en un paciente que recibió un trasplante de hígado y que declaró consumir regularmente carne y leche de camello<sup>[4]</sup>.

Hasta la fecha se ha considerado que todas las infecciones por VHE en humanos están causadas por *Orthohepevirus A*. Las variantes de VHE de rata, clasificadas como *Orthohepevirus C* (VHE-C), se han detectado en roedores de Asia, Europa y Norte América y se sospecha que podrían ser la causa de algunas infecciones subclínicas en

▶ En 2009, se comunicó por primera vez la presencia de una variante de VHE3 en conejos en granjas de China. Poco después se ha confirmado esta infección en otros países, incluidos algunos europeos

personas con reacción serológica frente a esta especie de virus. Recientemente, se ha demostrado en Hong Kong la infección por VHE-C en un paciente inmunodeprimido que desarrolló hepatitis persistente después de un trasplante hepático<sup>[11]</sup>. Andonov *et al.* (2019)<sup>[1]</sup> describen una hepatitis aguda por una nueva variante de VHE-C en un paciente que contrajo la infección en África y que no tenía factores de riesgo conocidos. Es posible que el contacto con roedores o sus excreciones fuera la causa en el primer caso, pero en el segundo no hubo evidencias de contacto directo con ratas y no se descartan otras vías de contagio.

Además del cerdo, el potencial zoonótico de ratas, conejos, rumiantes, camélidos y otras especies animales en donde se ha podido detectar VHE de forma natural, así como las vías de transmisión hacia las personas, merece recibir una mayor atención y estudio multidisciplinar en donde médicos, veterinarios y otros profesionales de las ciencias de la salud trabajen conjuntamente.

#### REFERENCIAS

- [1] Andonov, A. *et al.* (2019). "Rat hepatitis E virus linked to severe acute hepatitis in an immunocompetent patient". *J. Infect. Dis.* **220**: 951-955.
- [2] Casas, M. *et al.* (2011). "Longitudinal study of hepatitis E virus infection in Spanish farrow-to-finish swine herds". *Vet. Microbiol.* **148**: 27-34.
- [3] Izopet, J. *et al.* (2012). "Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strains in humans, France". *Emerg. Infect. Dis.* **18**: 1274-1281.
- [4] Lee, G.-H. *et al.* (2016). "Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk". *Gastroenterology* **150**: 355-357.
- [5] Meng, X.-J. *et al.* (1997). "A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**: 9860-9865.
- [6] Renou, C., Roque-Afonso, A.-M. y Pavio, N. (2014). "Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver sausage, France". *Emerg. Infect. Dis.* **20**: 1945-1947.
- [7] Rivero-Juárez, A. *et al.* (2017). "Familial hepatitis E outbreak linked to wild boar meat consumption". *Zoonoses Public Health*. **64**: 561-565.
- [8] Smith, D. B. *et al.* (2014). "Consensus proposals for classification of the family *Hepeviridae*". *J. Gen. Virol.* **95**: 2223-2232.
- [9] Spahr, C. *et al.* (2018). "Hepatitis E virus and related viruses in wild, domestic and zoo animals: A review". *Zoonoses Public Health* **65**: 11-29.
- [10] Sridhar, S. *et al.* (2017). "Hepatitis E virus genotypes and evolution: emergence of camel hepatitis E variants". *Int. J. Mol. Sci.* **18**: 869.
- [11] Sridhar, S. *et al.* (2018). "Rat hepatitis E virus as cause of persistent hepatitis after liver transplant". *Emerg. Infect. Dis.* **24**: 2241-2250.
- [12] Thiry, D. *et al.* (2015). "Hepatitis E virus and related viruses in animals". *Transboundary and Emerging Diseases* **64**: 37-52

✉ margarta.martin@uab.cat

**Margarita Martín Castillo** es profesora Titular de Sanidad Animal de la Universitat Autònoma de Barcelona y adscrita al Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA). En 2009 obtuvo la diplomatura por el European College of Porcine Health and Management (ECPHM). En los últimos años, la mayor parte de su investigación se ha centrado en el estudio de la epidemiología y el control de infecciones víricas del ganado porcino.

