

Virus de la hepatitis E en una gestante joven

Hepatitis E virus in a young pregnant woman

Dr. Fidel Alejandro Almeida Lobaina, Dr. Yorgan Gómez Neira y Dra. Carmen Elsa Hechavarría Kindelán

Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una gestante de 20 años de edad, nulípara, con antecedente de asma intermitente, asintomática, quien ingresó con un síndrome icterico en el Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello" de Santiago de Cuba. Luego de realizarle los estudios pertinentes se concluyó que presentaba una hepatitis E complicada, la cual requirió cuidados intensivos; con el diagnóstico oportuno y el tratamiento eficaz se pudo garantizar su supervivencia.

Palabras clave: hepatitis E, embarazo, insuficiencia hepática, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

The case report of a 20 years nulliparous pregnant woman with history of intermittent, asymptomatic asthma is presented, who was admitted with an icteric syndrome in "Mariana Grajales Coello" Gynecobstetric Hospital of Santiago de Cuba. After carrying out him the pertinent studies it was concluded that she presented a complicated hepatitis E, which required intensive cares; with the opportune diagnosis and the effective treatment her survival could be guaranteed.

Key words: hepatitis E, pregnancy, hepatic failure, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas que se presentan asociadas con el embarazo pueden tener relación o no con este periodo. Dichas enfermedades pueden ser propias de la gestación, concomitantes o previas a ella. Resulta importante, en un hospital provincial ginecoobstétrico, que especialistas en obstetricia, clínicos, entre otros, conozcan cómo actuar ante las diversas situaciones que se presentan y la conducta a seguir en beneficio de la madre y el feto.

Ahora bien, la hepatitis E con ictericia ocurre más comúnmente y con mayor severidad en las gestantes. De hecho, la principal causa de mortalidad en la enfermedad epidémica es la alta tasa de hepatitis fulminante en estas féminas. Dicha entidad tiene una baja mortalidad en la población en general (1-3 %), pero en las embarazadas, principalmente en el segundo o tercer trimestres, la letalidad es mayor y alcanza hasta 20 %.¹

En países como la India, Irán y Sudan se han notificado formas graves de hepatitis E en este grupo de mujeres.²⁻⁴ De igual manera los datos recolectados durante un brote de hepatitis en Cachemira, mostraron que la frecuencia de la enfermedad antes mencionada era mayor en las gestantes que en el resto de la población. Contradictoriamente, informes de Europa y Estados Unidos demostraron que el curso de la hepatitis E en embarazadas no difiere de las féminas que no se encuentran en este periodo.⁵

CASO CLÍNICO

Se describe el caso clínico de una gestante de 20 años de edad, con antecedente de asma intermitente, para lo cual no llevaba tratamiento regular; con historia obstétrica G₂P₀A₁(p) y fecha de última menstruación no confiable. En horas de la noche acude al Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello" con decaimiento y toma del estado general; niega síntomas y signos viscerales, así como dolor bajo vientre, contracciones uterinas o pérdidas vaginales.

Al examen físico presentó mucosas coloreadas y húmedas con tinte icterico verdinico en mucosas y piel. Ingresa en el Servicio de Obstetricia Patológica con diagnóstico de gestante de 37,4 semanas con síndrome icterico.

Los exámenes complementarios, tales como hemograma completo, coagulograma y enzimas hepáticas se encontraban dentro de límites normales. Resultó positivo un análisis parcial de orina con leucocitos de 15-20 x c y presencia de pigmentos biliares. A pesar de encontrarse el perfil hepático normal se reevalúa el diagnóstico y se decide mantener el de hepatitis viral para continuar con los estudios restantes. Se procede a su aislamiento para control de foco; hasta ese momento la paciente se encontraba en una de las formas clínicas leves de la entidad.

Al día siguiente se diagnostica una fase latente, debido a que la gestante refiere tener contracciones uterinas regulares y dolor en bajo vientre. Se procede a su seguimiento según protocolo hasta que, de manera espontánea, desencadena el trabajo de parto y en horas de la madrugada se produce el parto eutócico, del cual se obtuvo un recién nacido vivo del sexo masculino, Apgar 8/8, líquido meconial con placenta y cordón normales, así como sangrado normal de 350 mL.

Luego, a las 4 horas del puerperio se nota que la paciente está decaída, con toma del estado general mucho más marcado y se decide avisar a la Comisión de atención a la materna grave del centro. Se indicaron nuevamente exámenes complementarios de urgencia que arrojaron los siguientes resultados:

- Hemoglobina: 81 g/L
- Elevación marcada de enzimas hepáticas
- Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO): 600 U/I
- Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP): 700 U/I
- Acido úrico: 400 mmol/L
- Creatinina: 98 mmol/L

Teniendo en cuenta los resultados anteriores se diagnosticó un síndrome hepatorenal asociado a un síndrome de HELLP incompleto, a pesar de que la paciente no tenía en ese momento la triada sintomática propia de esta entidad, pero se observaba una lámina periférica con hematíes especulados y leucocitosis marcada.

Con ese diagnóstico fue trasladada, previa coordinación, a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso". En dicho servicio le indicaron tratamiento y medidas de sostén. Se realizan estudios serológicos y se diagnostica una hepatitis E. La paciente comienza a empeorar el

cuadro clínico, al cual se suman los síntomas de una encefalopatía hepática con elementos de disfunción marcada de la función hepática en el coagulograma, como prolongación del tiempo de protrombina 5 seg y del tiempo parcial de tomoplastina (PTT) 65 seg; además presentó disminución de las plaquetas en 50 000 mm³ y el fibrinógeno 3 g/L.

Se procede al tratamiento con plaquetas y fibrinógeno. En los estudios imagenológicos se observó una disminución marcada del tamaño del hígado y niveles de transaminasas casi normales, esto último se interpreta como un agotamiento citolítico, por lo que se coordina trasladarla hacia el Hospital CIMEQ de Ciudad de la Habana -- debido a que pudiera necesitar un trasplante hepático y plasmaféresis-- con el diagnóstico de una insuficiencia hepática grave. Durante su estancia en el instituto, se realiza el tratamiento con plasmaféresis y la paciente comienza a presentar una mejoría notable, a tal punto, que una vez corregidos los defectos de coagulación, función hepática y renal; se egresa con una evolución médica favorable, sin necesidad de trasplante de hígado.

COMENTARIOS

La infección por hepatitis E tiene una elevada incidencia en las gestantes y durante las epidemias de ictericia ocurre 9 veces más en las embarazadas que en quienes no lo están. Se especula que factores contribuyentes, tales como malnutrición, huésped y genotipo circulante (genotipo 1) están relacionados con las formas graves de la enfermedad.⁵ Recientemente se describió un caso de fallo hepático fulminante (FHF) en una mujer no embarazada en España, que consumía anticonceptivos orales, infectada por el genotipo 3 del virus de la hepatitis E (VHE).⁶ Los cambios hormonales (progesterona y estrógenos) que se producen fisiológicamente durante el periodo de gestación, probablemente traen como consecuencia alteraciones secundarias provocadas por un estado de tolerancia inmunológica. Esto se expresa en una baja regulación de una proteína de 65 kilodalton (kDa) (p65) componente del factor nuclear kappa con predominio de la respuesta de células T cooperadoras^{7,8} y la susceptibilidad del hospedero a las formas graves, lo cual está genéticamente determinado por las moléculas del Complejo principal de histocompatibilidad (CMH, por sus siglas en inglés).

No obstante, la comunidad científica no se explica por qué esta severidad no se presenta con el virus de la hepatitis A (VHA), que tiene características similares desde el punto de vista epidemiológico.⁸ Además, se ha observado que, a diferencia de otros virus de hepatitis, es común que el VHE cause infección intrauterina, así como también una sustancial morbilidad y mortalidad perinatales.

Se ha propuesto una hipótesis para la patogenia de la hepatitis E en embarazadas, a saber: daño por el virus a las células sinusoidales, particularmente a las de Kupffer, lo que disminuye su habilidad para proteger los hepatocitos contra las endotoxinas originadas por las bacterias gramnegativas del tracto intestinal; daño directo de los hepatocitos por las endotoxinas; y daño secundario mediado por la liberación de eicoconosoides, que conduce a una atracción quimiotáctica de neutrófilos mediada por prostaglandinas, y edema, así como colestasis mediados por leucotrienos. La mayor sensibilidad de las gestantes ante tal efecto mediado por las endotoxinas, está bien reconocida y podría explicar la mortalidad por hepatitis E durante el embarazo.⁹

- Modos de transmisión

El VHE se transmite básicamente por vía fecal-oral a través de alimentos y aguas contaminadas con heces de personas infectadas por dicho virus, semejante al VHA. La transmisión directa de persona a persona es baja y existen pocos indicios de

dicha transmisión por actividad sexual. Aún cuando se tienen hallazgos del VHE en la leche materna, se desconocen casos de transmisión del virus a lactantes por esa vía. Asimismo, se ha demostrado que existe una frecuente transmisión vertical en mujeres que se infectan en el tercer trimestre del embarazo, pues transmiten hepatitis aguda grave al recién nacido.

De hecho, el ser humano constituye el hospedero natural, aunque cepas del VHE aisladas en humanos tienen una estrecha relación genética con cepas halladas en cerdos, ratas y pollos, lo cual sugiere que la hepatitis E es una enfermedad de posible transmisión zoonótica. Diversos estudios señalan que el cerdo es el principal reservorio animal del VHE.¹⁰

- Curso clínico de la infección por el VHE

El periodo de incubación fluctúa entre 2 y 9 semanas (6 semanas como promedio). Poco antes de la aparición de los síntomas clínicos, el virus puede detectarse en el torrente sanguíneo por 1-2 semanas y es excretado en las heces por 3-4 semanas. La fase de ictericia dura de 12 a 15 días, comienza abruptamente con la aparición de la ictericia, orina oscura y heces de color de arcilla. Cerca de la mitad de los pacientes presentan fiebre y dos tercios se quejan de artralgias. Las pruebas de función hepática son indicativas de necrosis en el hígado. En la mayoría de los casos, la disfunción hepática no es lo suficientemente importante como para desarrollar la ictericia, situación que se evidencia por un gran porcentaje de pacientes con hepatitis anictérica.

Se observa un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) aproximadamente de 4 a 8 semanas luego de la exposición del individuo al VHE y se alcanza un pico único, que coincide con el comienzo de la hepatitis con ictericia. La hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa se observa en grados variables. El aumento en los niveles de ALT y la ictericia se correlaciona con detección del ácido ribonucleico (ARN) del virus de la hepatitis E por la prueba serológica del PCR en sangre y la excreción de partículas virales en las heces. Al instaurarse los síntomas clínicos (ictericia, anorexia, hepatomegalia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y fiebre) las partículas virales desaparecen de la sangre pero se excretan en las heces.

Los anticuerpos isotipos IgM e IgG contra el VHE, se detectan temprano durante el curso clínico de la infección; los primeros, alcanzan un pico durante la fase sintomática y declinan a valores por debajo del límite de detección entre 3 y 6 meses de la enfermedad; en cambio, los segundos, permanecen detectables por un periodo variable que oscila entre 2-14 años. No está claro si persiste durante periodos prolongados, tampoco si confiere inmunidad, puesto que es posible que se presenten reinfecciones.

En la hepatitis grave existe una disminución del tamaño del órgano asociada a una reducción con valores casi normales de las enzimas hepáticas, atribuible a un agotamiento citolítico. En el curso natural de la infección por el virus de la hepatitis E se señalan los marcadores serológicos (IgG e IgM anti-VHE), los niveles de alaninaminotransferasa, el periodo de aparición de los síntomas, la viremia y la excreción del virus en las heces.¹⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cowie BC, Adamopoulos J, Carter K, Kelly H. Hepatitis E infections, Victoria, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(3):482-4.

2. Khuroo MS. Hepatitis E: The enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Indian J Gastroenterol.* 1991; 10(3):96-100.
3. Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, Hamid N, Pinoges L, Nizou JY, et al. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2014: the role of water treatment methods. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(12):1685 -91.
4. Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. Sero-prevalence and mother –to– infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 100(1):9-15.
5. Beniwal M, Kumar A, Kar P, Jilani N, Sharma JB. Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy. A prospective study from north indian. *Indian J Med Microbiol.* 2003; 21(3):184-5.
6. Mateos Lidemann ML, Graus Morales J, Fernández Barredo S, Rodríguez Domínguez M, García de la Hoz F, Halfon P, et al. Fulminant hepatitis E in a woman taking oral contraceptive medication. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82(1):12-5.
7. Pal R, Aggarwal R, Naik SR, Das V, Das S, Naik S. Immunological alterations in pregnant women with acute hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20(7):1094-101.
8. Zanetti AR, Schlauder GG, Romanò L, Tanzi E, Fabris P, Dawson GJ, et al. Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. *J Med Virol.* 1999; 57(4): 356-60.
9. Schlauder GG, Desai SM, Zanetti AR, Tassopoulos NC, Mushahwar IK. Novel hepatitis E virus (HEV) isolates from Europe: Evidence for additional genotypes of HEV. *J Med Virol.* 1999; 57(3): 243-51.
10. Tsarev SA, Binn LN, Gomatos PJ, Arthur RR, Monier MK, Van Cuyck-Gandre H, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis E virus isolates from Egypt. *J Med Virol.* 1999; 57(1): 68-74.

Recibido: 7 de agosto de 2017.

Aprobado: 19 de diciembre de 2017.

Fidel Alejandro Almeida Lobaina. Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello", avenida Victoriano Garzón, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: falejandro@infomed.sld.cu