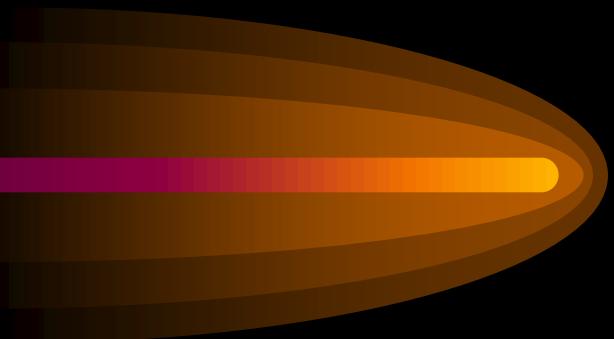




# *Hepatitis virales:* *Introducción*



*José Raúl Oubiña  
Fac. de Medicina. UBA.  
2017*

# Formación microbiológica del futuro médico generalista



# **PROBLEMAS DEL PROCESO DE ENSEÑANZA-APRENDIZAJE EN LA TEMÁTICA**

- ✖ Múltiples virus de diferentes familias agrupados bajo la denominación común: “Virus Hepatitis” (con o sin inflamación hepática...)
- ✖ Diferencias epidemiológicas, patogénicas, diagnósticas y de las medidas de control y profilaxis

# OBJETIVOS

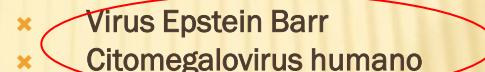
- ✖ Conocer los principales agentes virales asociados a hepatitis
- ✖ Asociar la patogénesis de las infecciones por virus hepatotrópicos 1rios. al diagnóstico, la epidemiología, la profilaxis y (eventual) tratamiento.

# HEPATITIS VIRALES

## Virus hepatotrópicos primarios

- ✖ HAV
- ✖ HBV
- ✖ HCV
- ✖ HDV
- ✖ HEV

## Virus hepatotrópicos secundarios

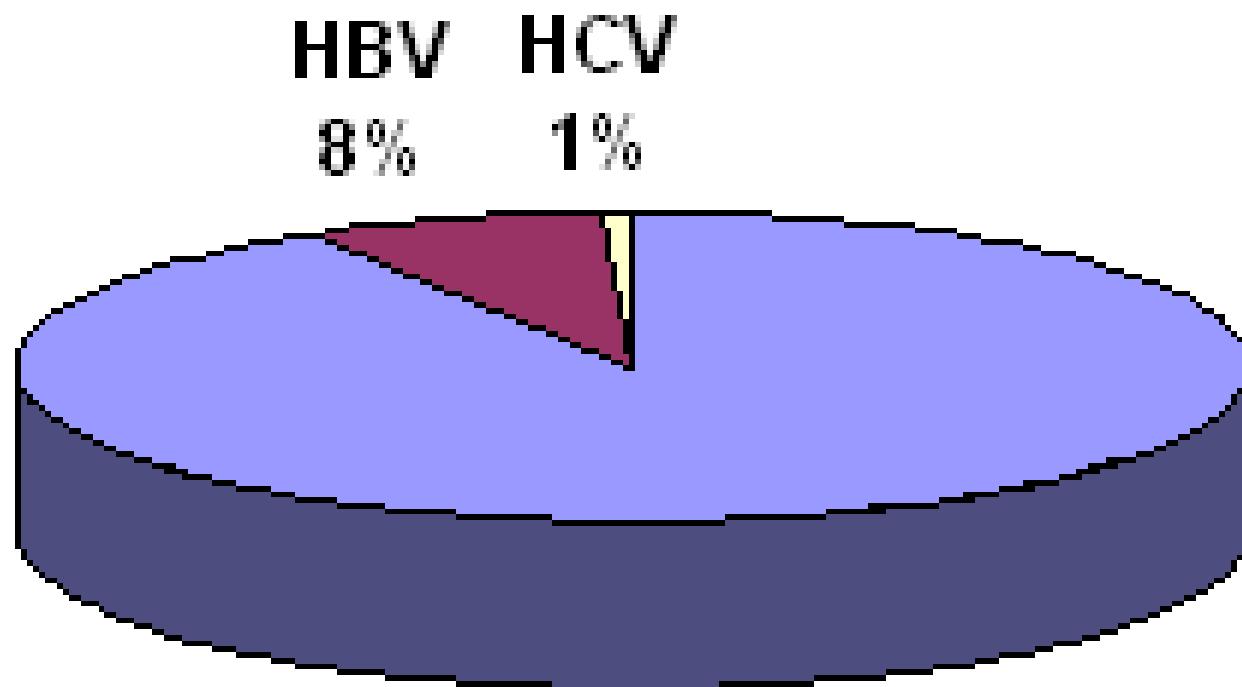
- ✖ Virus Epstein Barr
- ✖ Citomegalovirus humano 
- ✖ Herpes simplex
- ✖ Varicela-zoster
- ✖ Adenovirus
- ✖ Rubéola
- ✖ Fiebre amarilla
- ✖ Dengue
- ✖ Polio
- ✖ Coxsackie B
- ✖ ECHO
- ✖ Sarampión
- ✖ Parotiditis
- ✖ Junín
- ✖ Lassa
- ✖ Ébola
- ✖ Marburg
- ✖ Andes
- ✖ Influenza aviar
- ✖ Coronavirus asociado al-SARS

# Hepatitis virales agudas en la Argentina

## Registro general

*“Proyecto Programa Nacional de Control de Hepatitis Virales en Argentina”*

*Informe Epidemiológico Nº 6 (año 2006)*



Período Julio  
2004 – Junio 2005

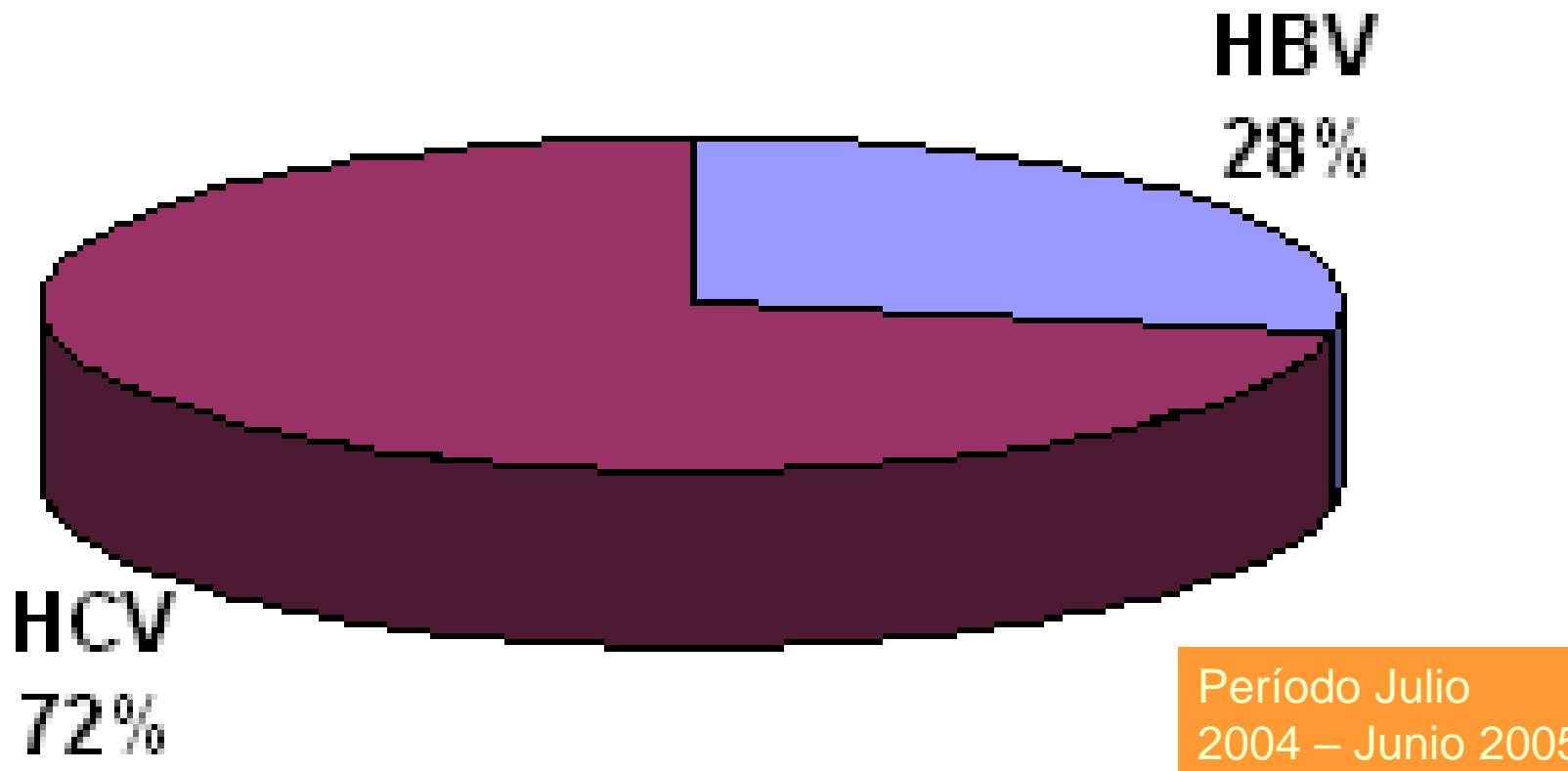
**HAV**  
**91%**

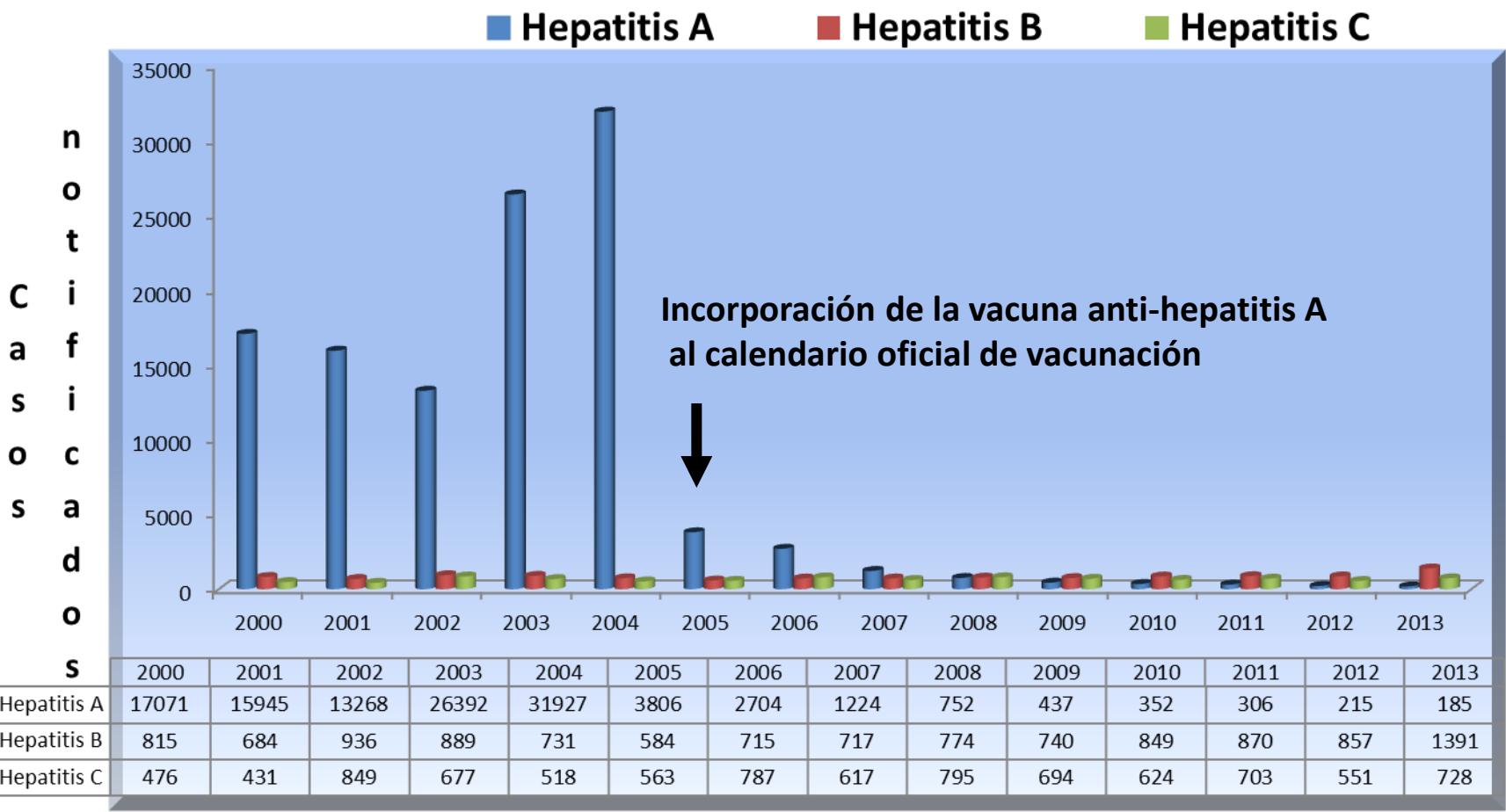
# Hepatitis virales crónicas en la Argentina

## Registro general

*“Proyecto Programa Nacional de Control de Hepatitis Virales en Argentina”*

*Informe Epidemiológico Nº 6 (año 2006)*





Período 2000-2013: registro anual de hepatitis A, B y C



146%

Ministerio de Salud  
Presidencia de la Nación

Boletín Integrado de Vigilancia / Nº 341- SE 52 - 2016 / Página 8 de 92

Tabla 3: Eventos ordenados por grupo con umbral por encima de 0 (cero) (n=68/90).

| Grupo                                  | Eventos   | Acum SE<br>47/2015 | Acum SE<br>47/2016 | Semana<br>47/2016 | Cuatrisem. 48<br>51/2016   | Mediana /Media   | Índice<br>epidémico o<br>Variación % |
|--|---|--------------------|--------------------|-------------------|----------------------------|------------------|--------------------------------------|
| Envenenamiento por animales ponzoñosos | Env. por animal ponzoñoso - Alacranismo         | 7627               | 7417               | 242               | 488                        | 6905,2           | 1,07                                 |
|  | Env. por animal ponzoñoso - Araneismo           | 1118               | 882                | 9                 | 27                         | 1032,6           | 0,85                                 |
|  | Env. por animal ponzoñoso - Ofidismo            | 661                | 623                | 9                 | 21                         | 589,4            | 1,06                                 |
| Eventos de Transmisión Alimentaria     | Botulismo <sup>1</sup>                          | 32                 | 31                 | 1                 | 0                          |                  | -3,12%                               |
|  | Botulismo del Lactante <sup>1</sup>             | 76                 | 53                 | 2                 | 6                          |                  | -30,2%                               |
|  | Triquinellosis <sup>1</sup>                     | 1331               | 624                | 1                 | 7                          |                  | -53,1%                               |
|  | Diarreas  | 1067215            | 923189             | 15929             | 33772                      | 1081318,6        | 0,85                                 |
|  | Diarreas agudas sanguinolentas                  | 1764               | 1821               | 42                | 85                         | 1402,8           | 1,30                                 |
|  | Fiebre tifoidea y paratifoidea                  | 6                  | 6                  | 0                 | 0                          | 6,0              |                                      |
|  | Intox. por moluscos                             | 1                  | 0                  | 0                 | 0                          | 2,0              |                                      |
| Eventos de transmisión vertical*       | Síndrome urémico hemolítico (SUH)               | Año 2015           | notif. SE22: 182   |                   | Año 2016                   | notif. SE22: 157 |                                      |
|  | Sífilis Congénita notificados <sup>1</sup>      | 2102               | 2058               | 33                | 91                         |                  | -2,09%                               |
|  | Chagas agudo congénito notificados <sup>1</sup> | 2188               | 2005               | 38                | 29                         |                  | -8,36%                               |
|  | HIV pediátricos notificados <sup>1</sup>        |                    |                    |                   | Proximo informe detallado. |                  |                                      |
| Hepatitis virales                      | Hepatitis B Confirmadas <sup>1</sup>            | 362                | 255                | 8                 | 8                          |                  |                                      |
|  | Hepatitis C Confirmadas <sup>1</sup>            | 341                | 239                | 4                 | 12                         |                  |                                      |
|  | Hepatitis D Confirmadas <sup>1</sup>            | 0                  | 0                  | 0                 | 0                          |                  |                                      |
|  | Hepatitis E Confirmadas <sup>1</sup>            | 0                  | 0                  | 0                 | 0                          |                  |                                      |
|  | Hepatitis A Confirmadas <sup>1</sup>            | 68                 | 27                 | 1                 | 3                          |                  |                                      |
|  | Hepatitis Notificadas Totales <sup>1</sup>      | 2693               | 1846               | 39                | 72                         |                  |                                      |



8 / 79



Tabla 3: Eventos ordenados por grupo con umbral por encima de 0 (cero) (n=68/90).

| Grupo                                  | Eventos   | Acum SE<br>9/2016 | Acum SE<br>9/2017 | Semana 8/2017 | Cuatrisem 10-13/2016 | Mediana/Media              | Índice epidémico o Variación % |
|--|---|-------------------|-------------------|---------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Envenenamiento por animales ponzoñosos | Env. por animal ponzoñoso - Alacranismo         | 3350              | 2767              | 233           | 605                  | 2840,0                     | 0,97                           |
|  | Env. por animal ponzoñoso - Araneísmo           | 406               | 314               | 23            | 73                   | 333,6                      | 0,94                           |
|  | Env. por animal ponzoñoso - Ofidismo            | 344               | 296               | 16            | 63                   | 263,6                      | 1,12                           |
| Eventos de Transmisión Alimentaria     | Botulismo <sup>1</sup>                          | 6                 | 8                 | 0             | 1                    |                            | 2                              |
|  | Botulismo del Lactante <sup>1</sup>             | 14                | 14                | 0             | 0                    |                            | 0                              |
|  | Triquinellosis <sup>1</sup>                     | 29                | 57                | 3             | 10                   |                            | 96,55%                         |
|  | Diáreas   | 280901            | 211763            | 18784         | 47019                | 275459,6                   | 0,77                           |
|  | Diáreas agudas sanguinolentas                   | 408               | 634               | 108           | 186                  | 585,2                      | 1,08                           |
|  | Fiebre tifoidea y paratifoidea                  | 4                 | 1                 | 0             | 0                    | 4,0                        |                                |
|  | Intox por moluscos                              | 0                 | 0                 | 0             | 0                    | 0,0                        |                                |
| Síndrome urémico hemolítico (SUH)      |   |                   |                   |               |                      |                            |                                |
| Ver informe en el cuerpo del BIV       |   |                   |                   |               |                      |                            |                                |
| Eventos de transmisión vertical*       | Sífilis Congénita notificados <sup>1</sup>      | 450               | 309               | 48            | 81                   |                            | -31,3%                         |
|  | Chagas agudo congénito notificados <sup>1</sup> | 583               | 279               | 14            | 80                   |                            | -52,1%                         |
|  | HIV pediátricos notificados <sup>1</sup>        |                   |                   |               |                      | Proximo informe detallado. |                                |
| Hepatitis virales                      | Hepatitis B Confirmadas <sup>1</sup>            | 45                | 40                | 4             | 19                   |                            |                                |
|  | Hepatitis C Confirmadas <sup>1</sup>            | 49                | 62                | 6             | 23                   |                            |                                |
|  | Hepatitis D Confirmadas <sup>1</sup>            | 0                 | 0                 | 0             | 0                    |                            |                                |
|  | Hepatitis E Confirmadas <sup>1</sup>            | 0                 | 0                 | 0             | 0                    |                            |                                |
|  | Hepatitis A Confirmadas <sup>1</sup>            | 5                 | 2                 | 6             | 3                    |                            |                                |
|  | Hepatitis Notificadas Totales <sup>1</sup>      | 360               | 305               | 18            | 89                   |                            |                                |
|  | Sífilis Temprana y sin especificar en mujeres   | 45647             | 28617             | 28518         | 4602                 |                            | -37,3%                         |

# Virus hepatotrópicos primarios: Clasificación, diagnóstico y asociaciones clínico-epidemiológicas

| <b>Virus</b>       | <b>A</b>                   | <b>E</b>                        | <b>B</b>                         | <b>C</b>      | <b>D</b>           |
|--------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------|--------------------|
| Familia            | Picorna                    | <b>Hepe</b>                     | Hepadna                          | Flavi         | <b>No asignada</b> |
| • Transmisión      | Fecal-oral                 | Fecal-oral                      | Parenteral                       | Parenteral    | Parenteral         |
| • Prevalencia      | Alta                       | Regional                        | Baja, regional                   | Moderada      | Baja, regional     |
| • Curso fulminante | Raro                       | <b>En embarazada</b>            | Raro                             | Raro          | Frecuente          |
| • Curso crónico    | Nunca                      | En inmuno-suprimidos            | Frecuente                        | Muy frecuente | Muy frecuente      |
| •                  |                            | No                              | <b>Sí</b>                        | <b>Sí</b>     |                    |
| • Oncogenicidad    | No                         |                                 |                                  |               | No                 |
| • Diagnóstico      |                            |                                 |                                  |               |                    |
| • Antígeno         | No*                        | <b>No*</b>                      | Sí                               | Sí            | Sí                 |
| • Ácido nucleico   | No*                        | <b>No*</b>                      | Sí                               | Sí            | Sí                 |
| • Anticuerpo       | Sí                         | Sí                              | Sí                               | Sí            | Sí                 |
| • Terapéutica      | No                         | No                              | Sí                               | Sí            | Sí                 |
| • Vacuna/s         | Inactivada**<br>o Atenuada | <b>Cápside recombinante ***</b> | HBsAg y pre-S Ag<br>recombinante | No            | No                 |

\* Aunque puede detectarse **virucopria y/o viremia** mediante la detección de antígenos virales o del genoma viral, ambos procedimientos **no se utilizan habitualmente en el diagnóstico virológico** de las infecciones por HAV o HEV.

\*\* La vacuna correspondiente al calendario de vacunación de Argentina es inactivada.

\*\*\* En ensayos de investigación clínica de fase 2 (Nepal) y 3 (China).

# *Hepatitis virales agudas:* *1ra. Parte.*



Hepatitis A y  
Hepatitis E

OBSERVATIONS  
ON THE  
EPIDEMICAL DISEASES  
IN  
*M I N O R C A.*

From the Year 1744 to 1749.

To which is prefixed,

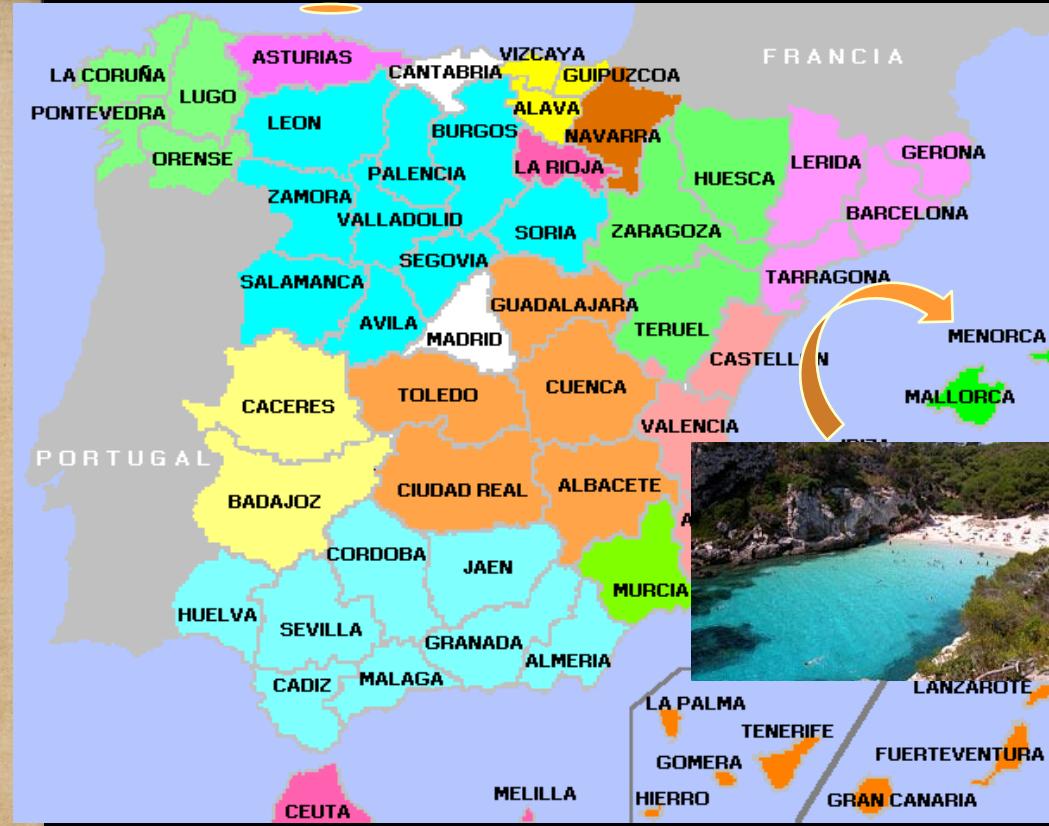
A short Account of the Climate, Productions,  
Inhabitants, and Endemial Distempers of  
that ISLAND.

By GEORGE CLEGHORN,  
Surgeon to  
Brigadier General OFFARRELL's Regiment.



L O N D O N:

Printed for D. WILSON, at Plato's Head, in  
the Strand. MDCCLXI.



Primera descripción  
de un brote de hepatitis:  
afectó a los  
soldados ingleses en  
Menorca, España



R. Purcell, A.Z. Kapikian y S. Feinstone: descubridores del HAV

HAV

VP1

HAV en exosomas:  
¡evaden los Acs neutralizantes!

Feng *et al*, Nature, April 18, 496: 367, 2013

1 serotipo

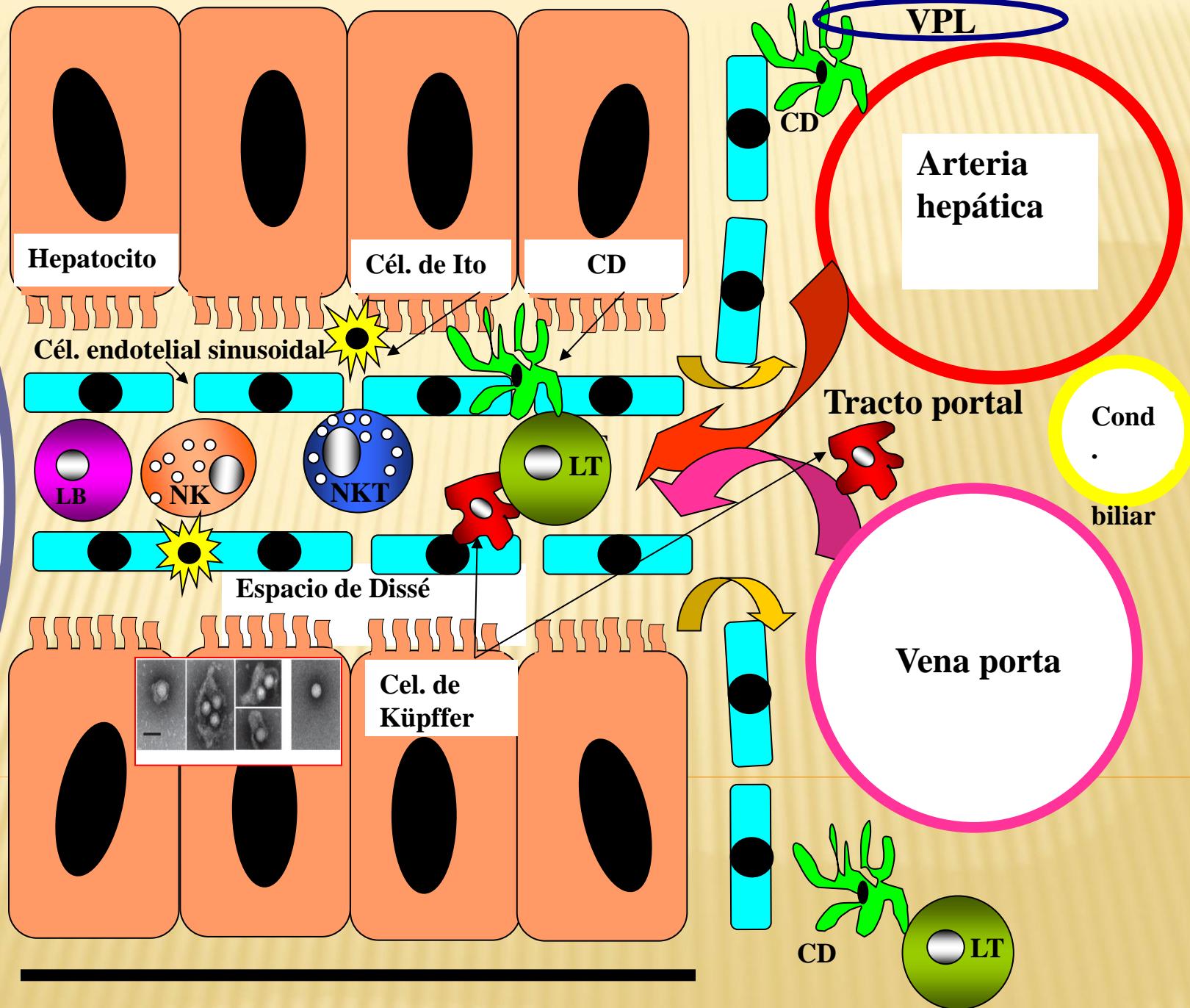
6 genotipos: 3 humanos y

3 simianos

En Argentina cocirculan dos linajes del subgenotipo 1A

(Munne y col, J Med Virol 2007)

30 nm



# ¿Por qué acontecen las hepatitis A fulminantes?

- ¿ Diferencias genotípicas del HAV?
- ¿Diferencias en la carga viral?
- ¿Hiper-reactividad de LT CD8<sup>+</sup> ?
- ¿Hiper-reactividad de las NK o NKT?
- ¿Algún factor genético del hospedador?

**A**

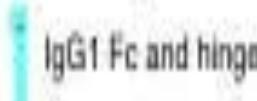
TIM-1 IgV domain



TIM-1 mucin-like domain



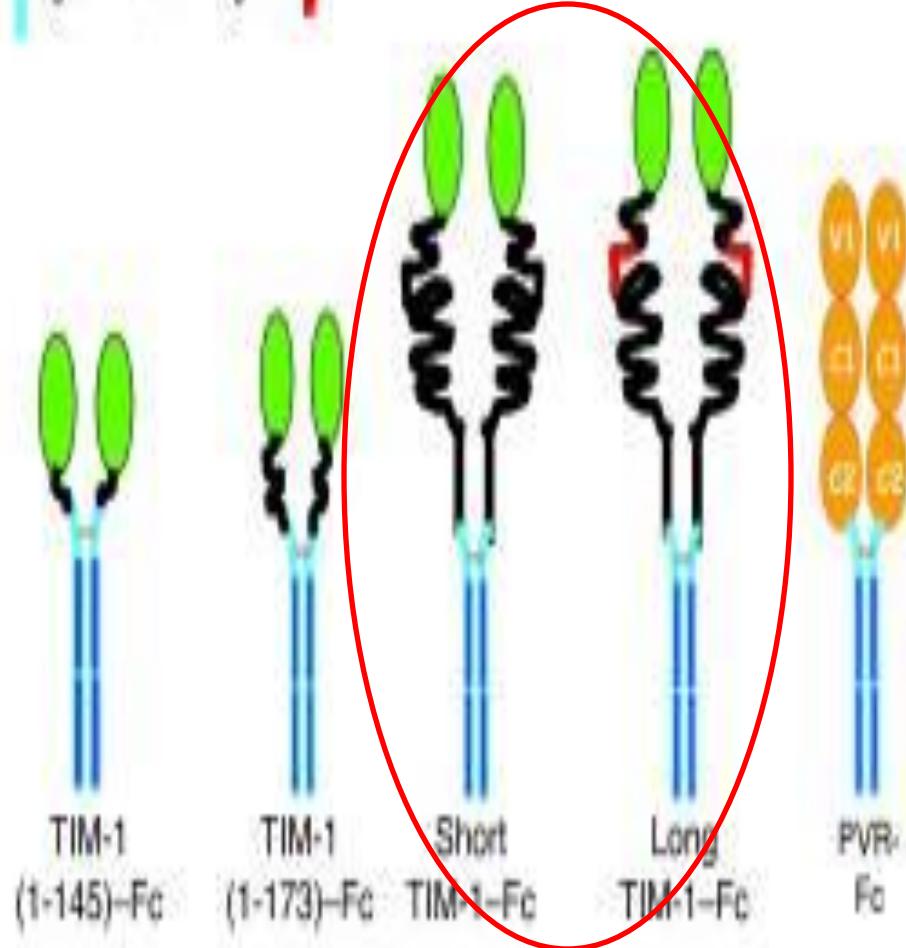
PVR Ig domain



IgG1 Fc and hinge

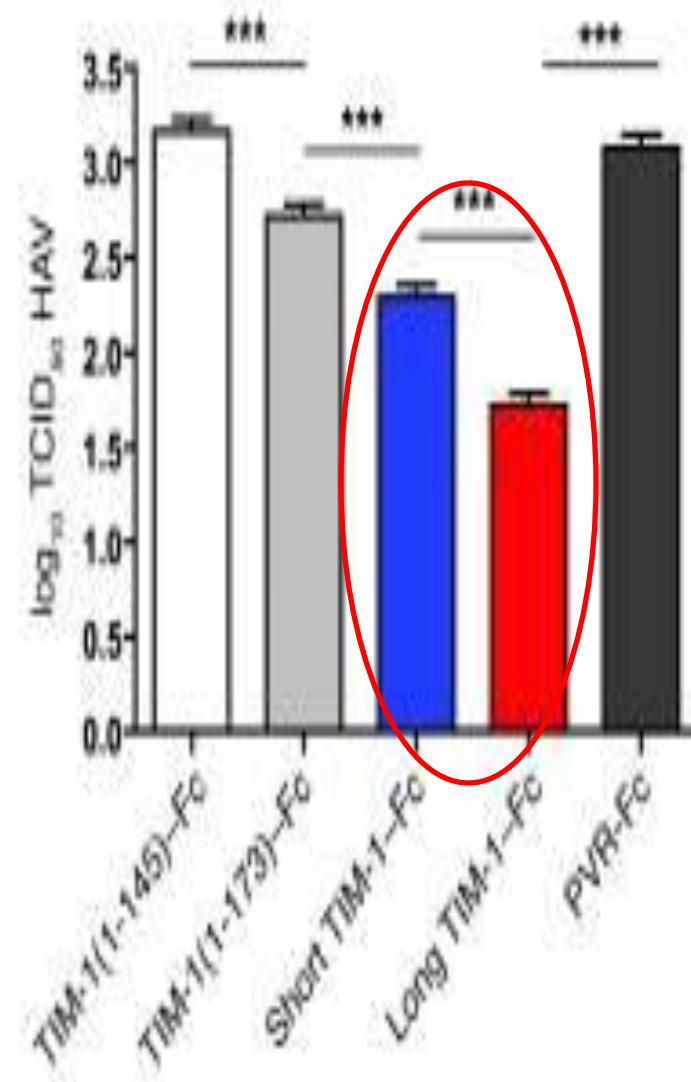


Six-amino-acid insertion mucin-like domain



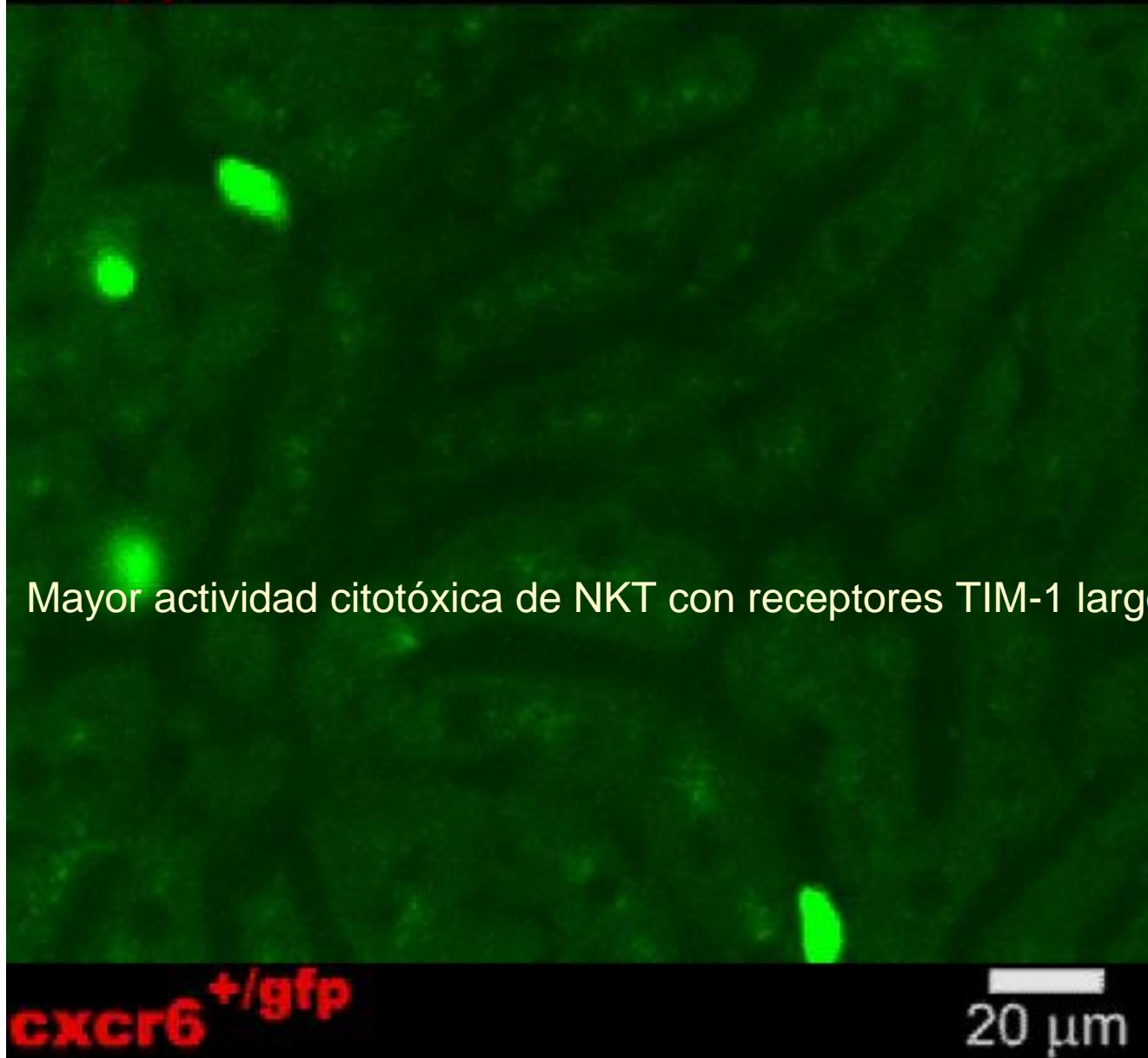
Regula las uniones estrechas  
Martin et al, Anticancer Res 2011

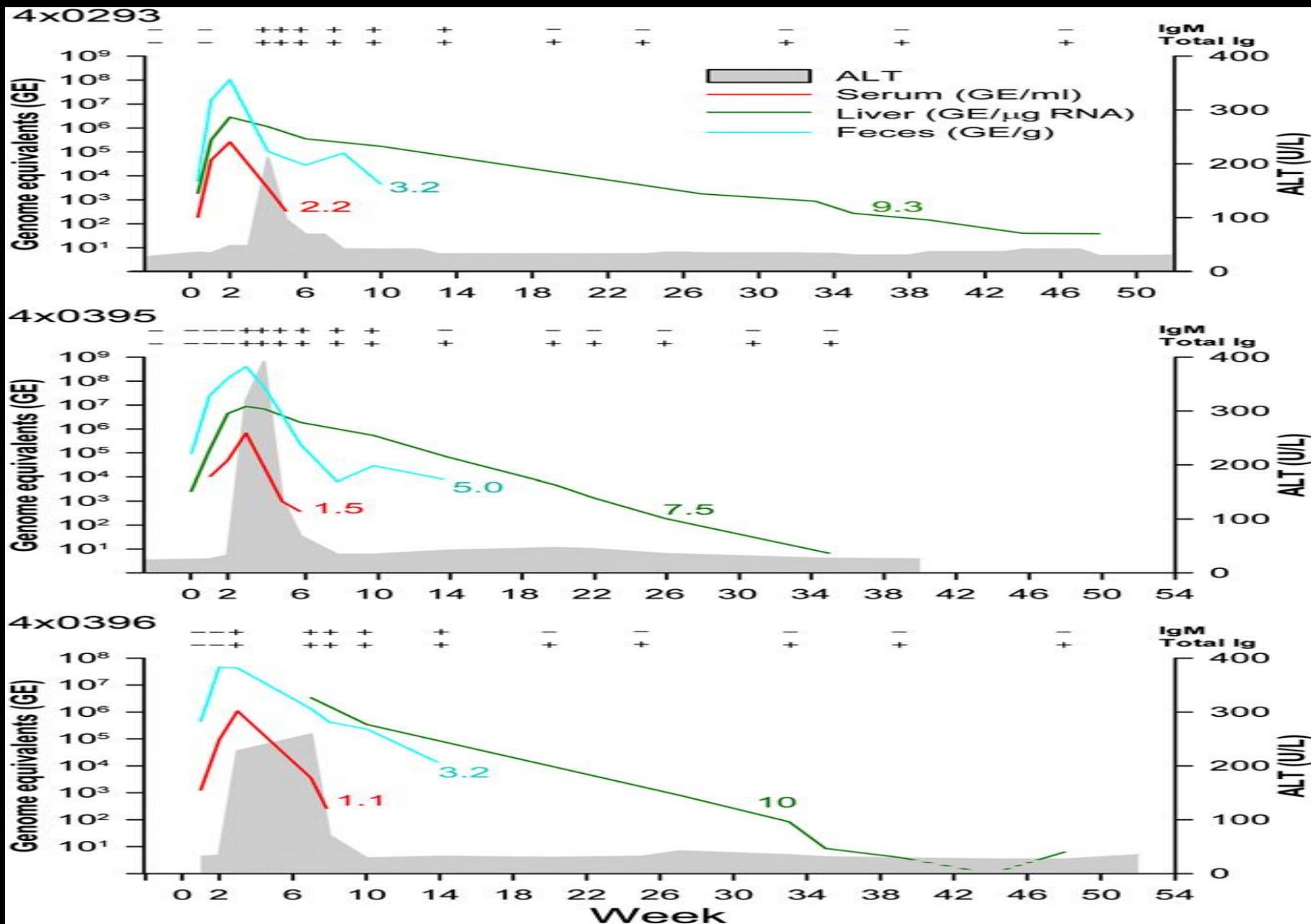
< Título de HAV con TIM-3 largo:  
Unión más eficiente al hepatocito

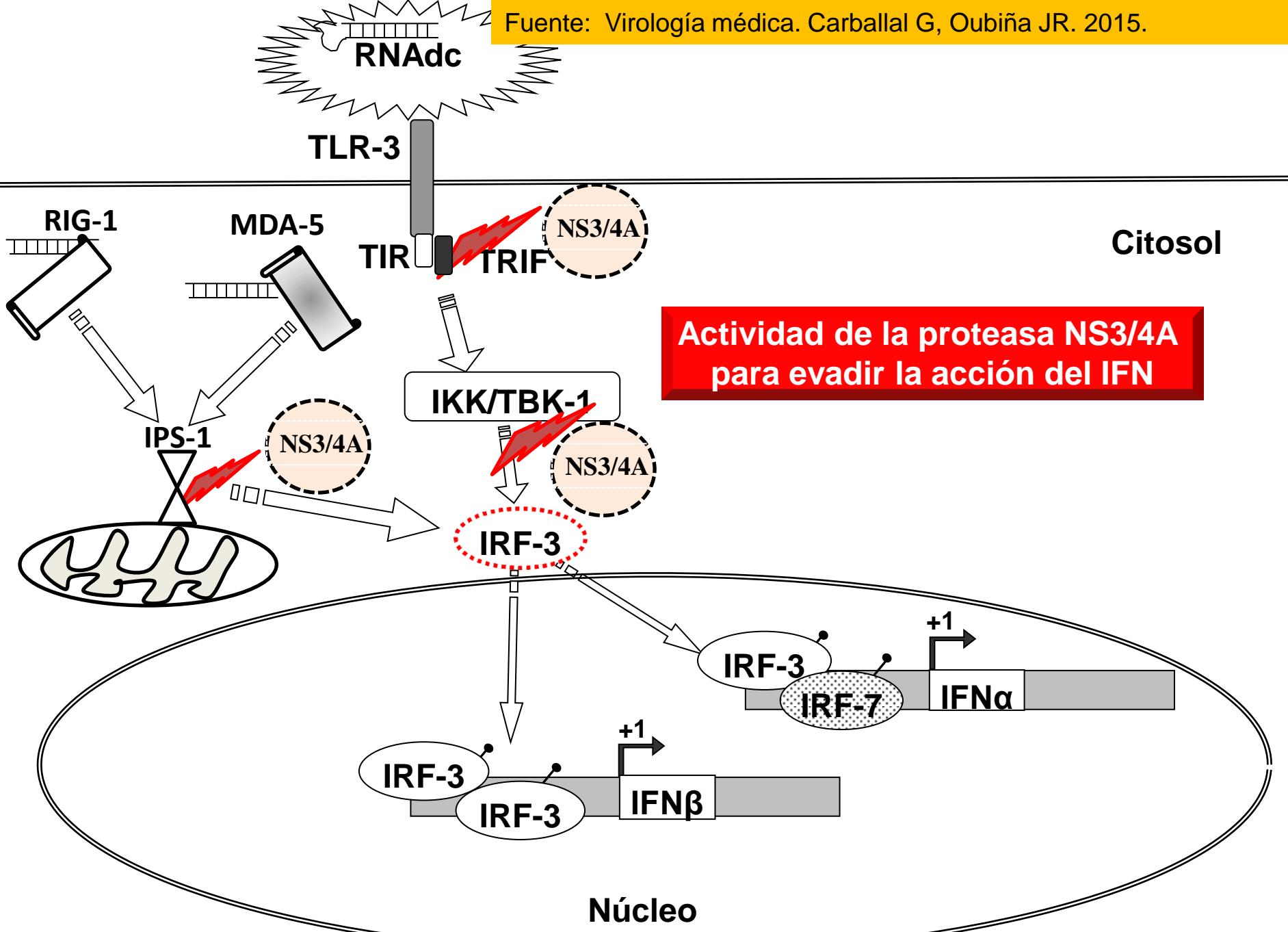


Kim et al, J Clin Invest  
121: 1111–1118, 2011.

# Supplemental Movie 1 0 min

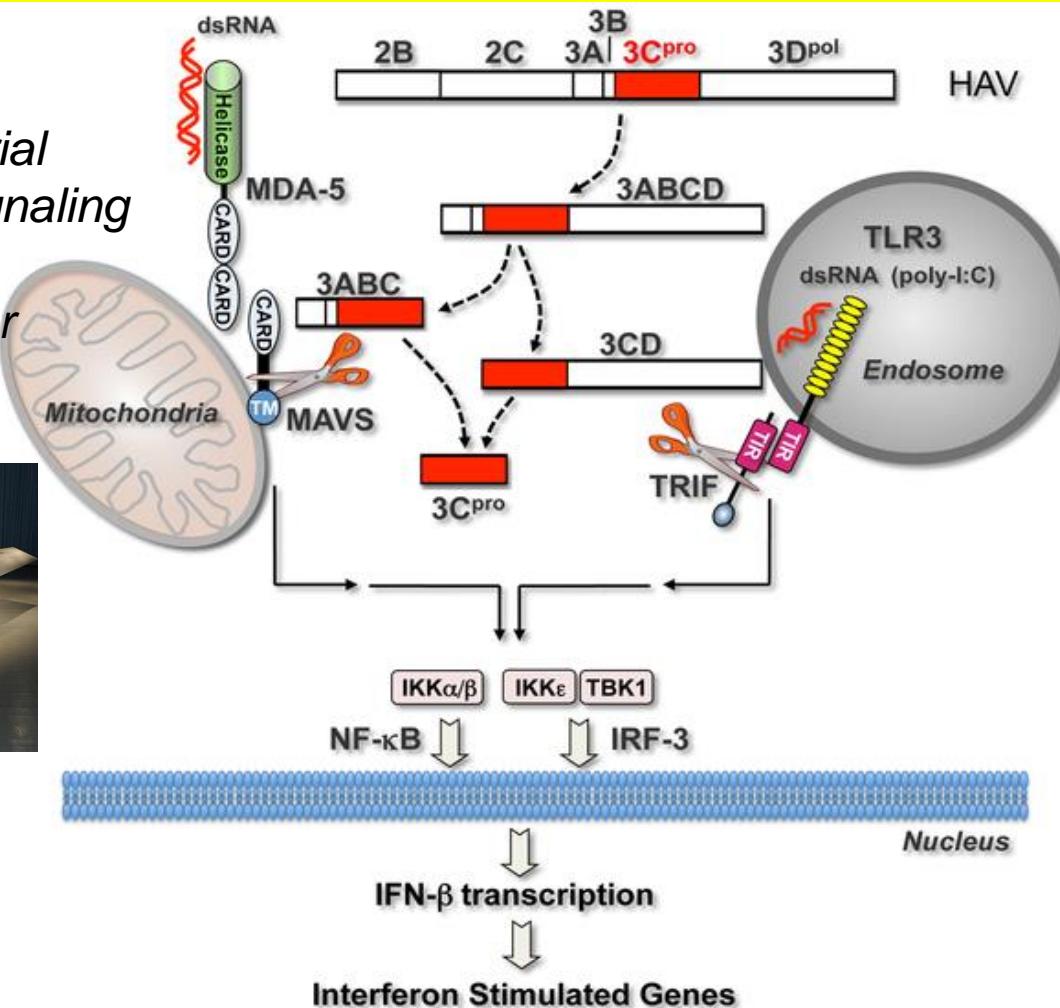






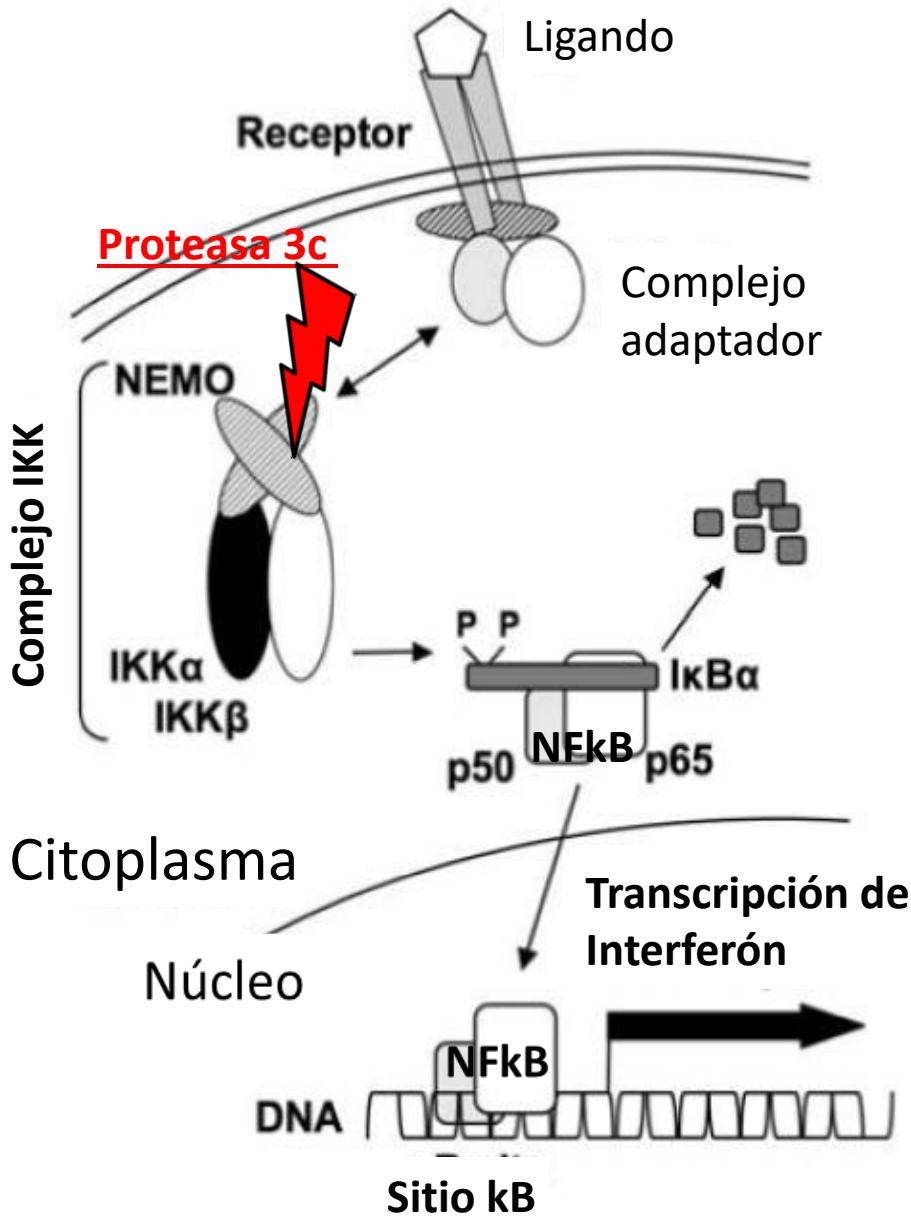
## Disrupción de las vías de activación del IFN durante la infección con HAV mediada por la proteólisis de proteínas adaptadoras.

MAVS: *mitochondrial antiviral signaling*  
= IPS (*IFN  $\beta$  promoter stimulator*)



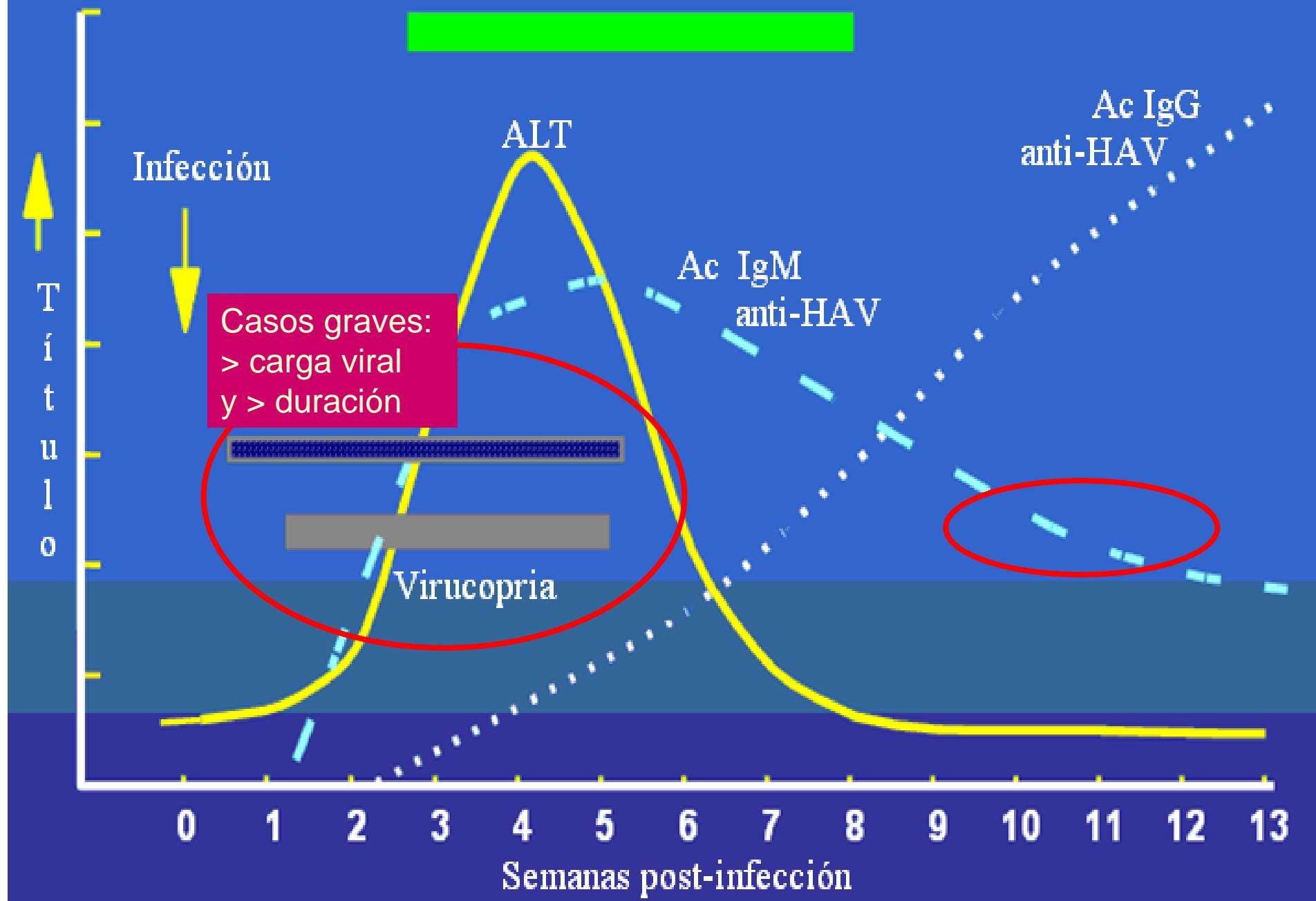
TRIF: *TIR domain containing adaptor IFN B*

Qu L, Feng Z, Yamane D, Liang Y, et al. (2011) Disruption of TLR3 Signaling Due to Cleavage of TRIF by the Hepatitis A Virus Protease-Polymerase Processing Intermediate, 3CD. PLoS Pathog 7(9): e1002169. doi:10.1371/journal.ppat.1002169  
<http://www.plospathogens.org/article/info:doi/10.1371/journal.ppat.1002169>

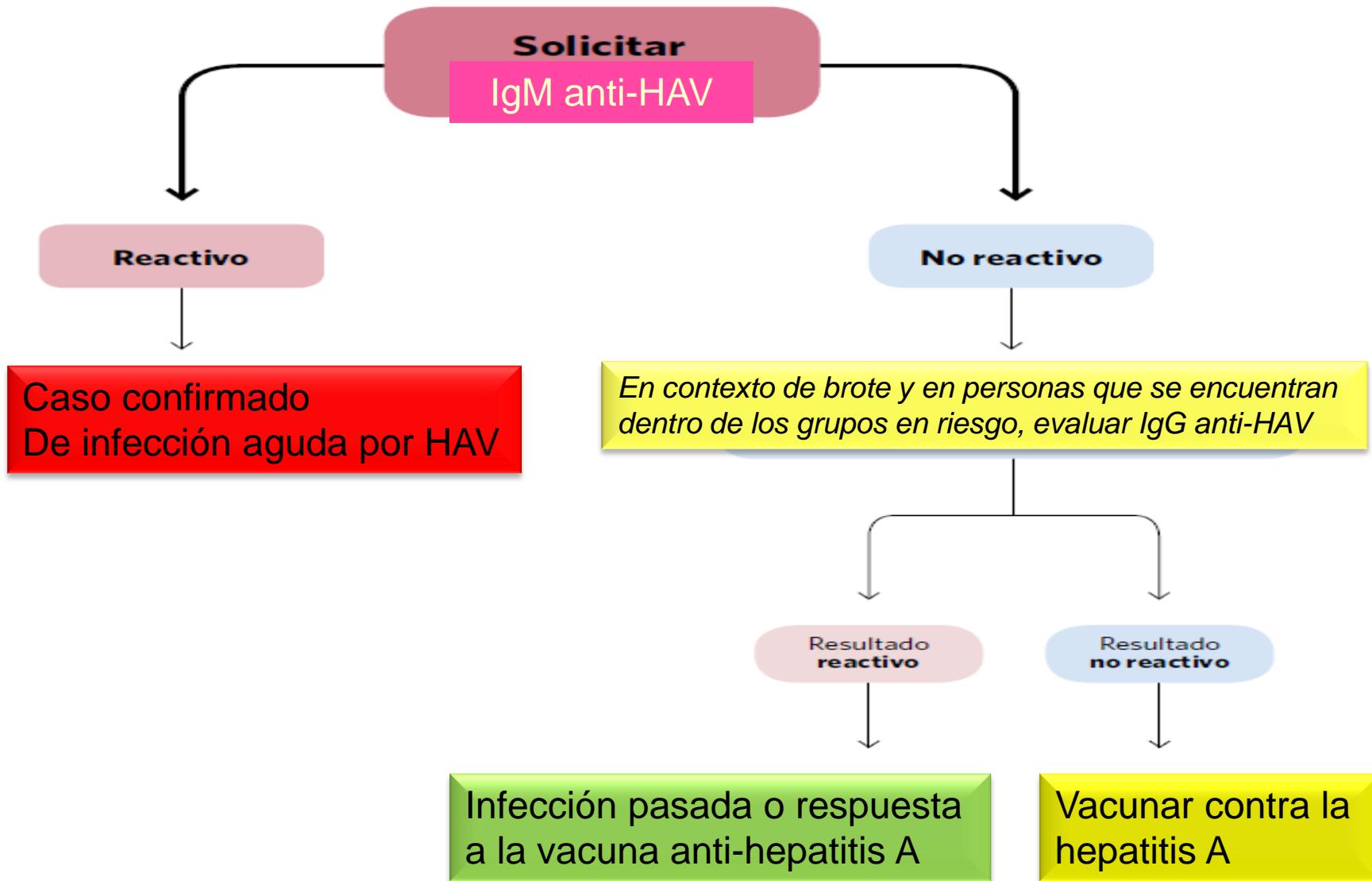


**La proteasa 3C del HAV también cliva NEMO para impedir la inducción del IFN beta, afectando su rol como proteína adaptadora en vías de señalización de helicasas y de TLR3**

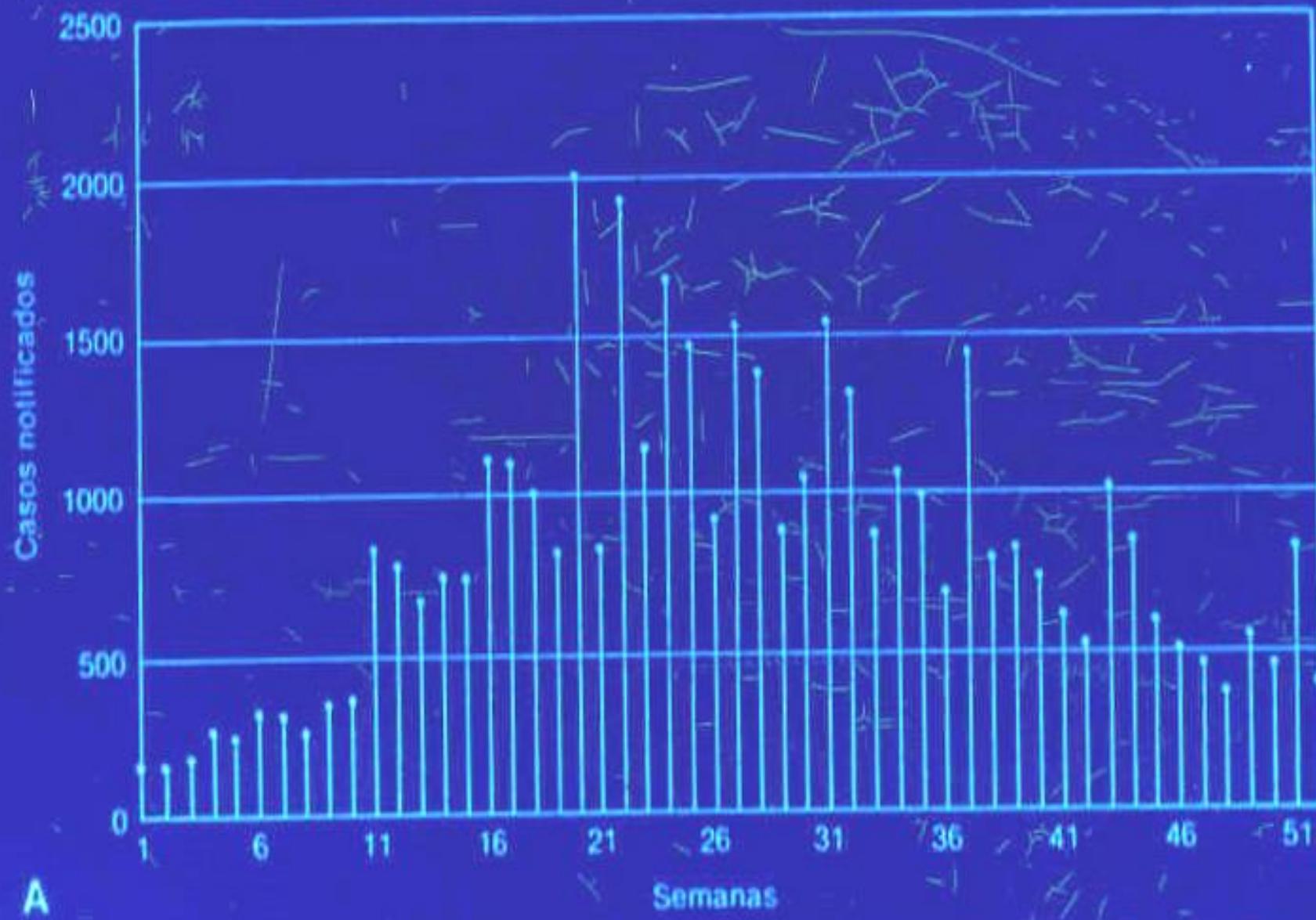
# Clínica



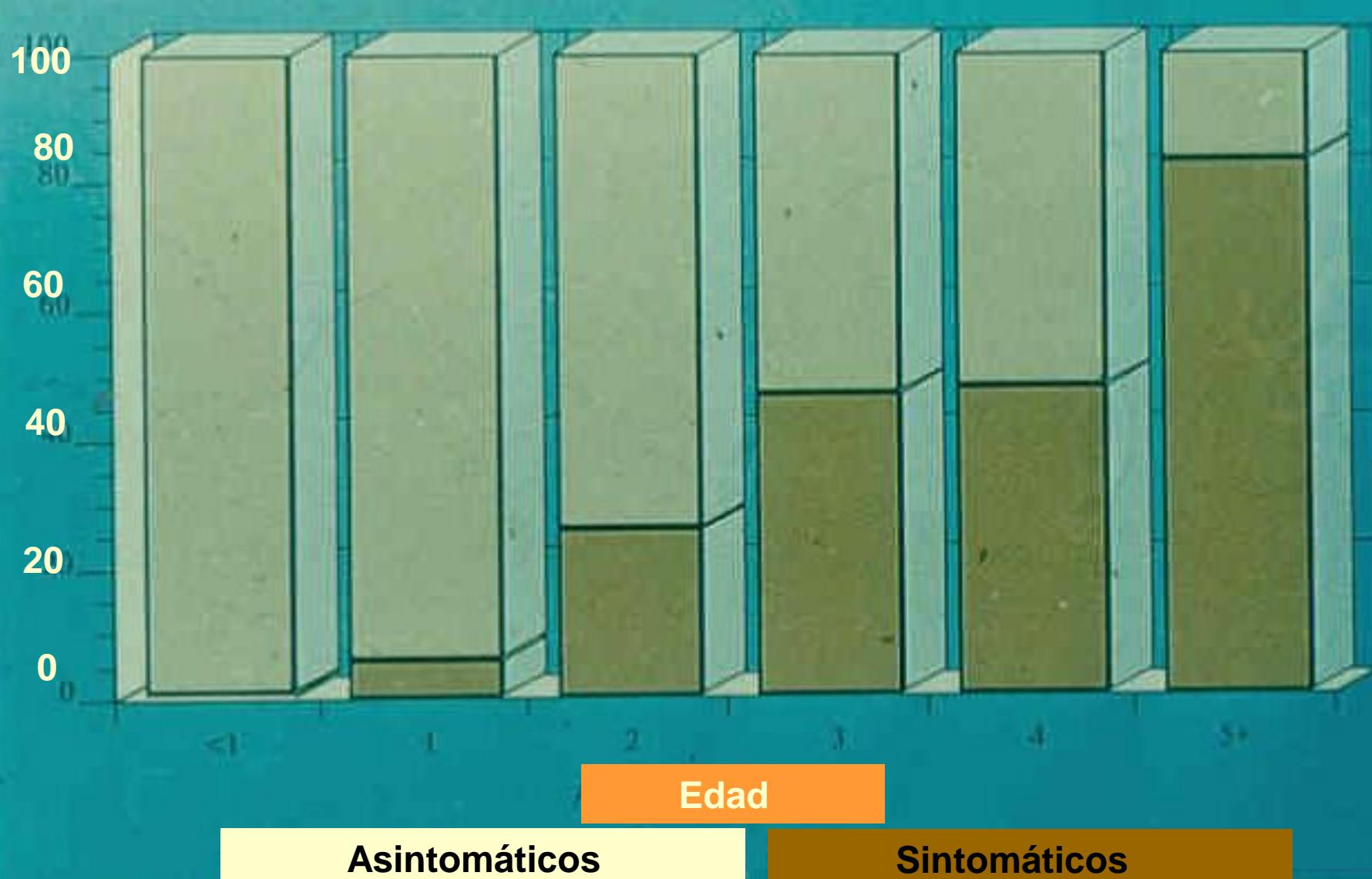
# Algoritmo para el diagnóstico de hepatitis A



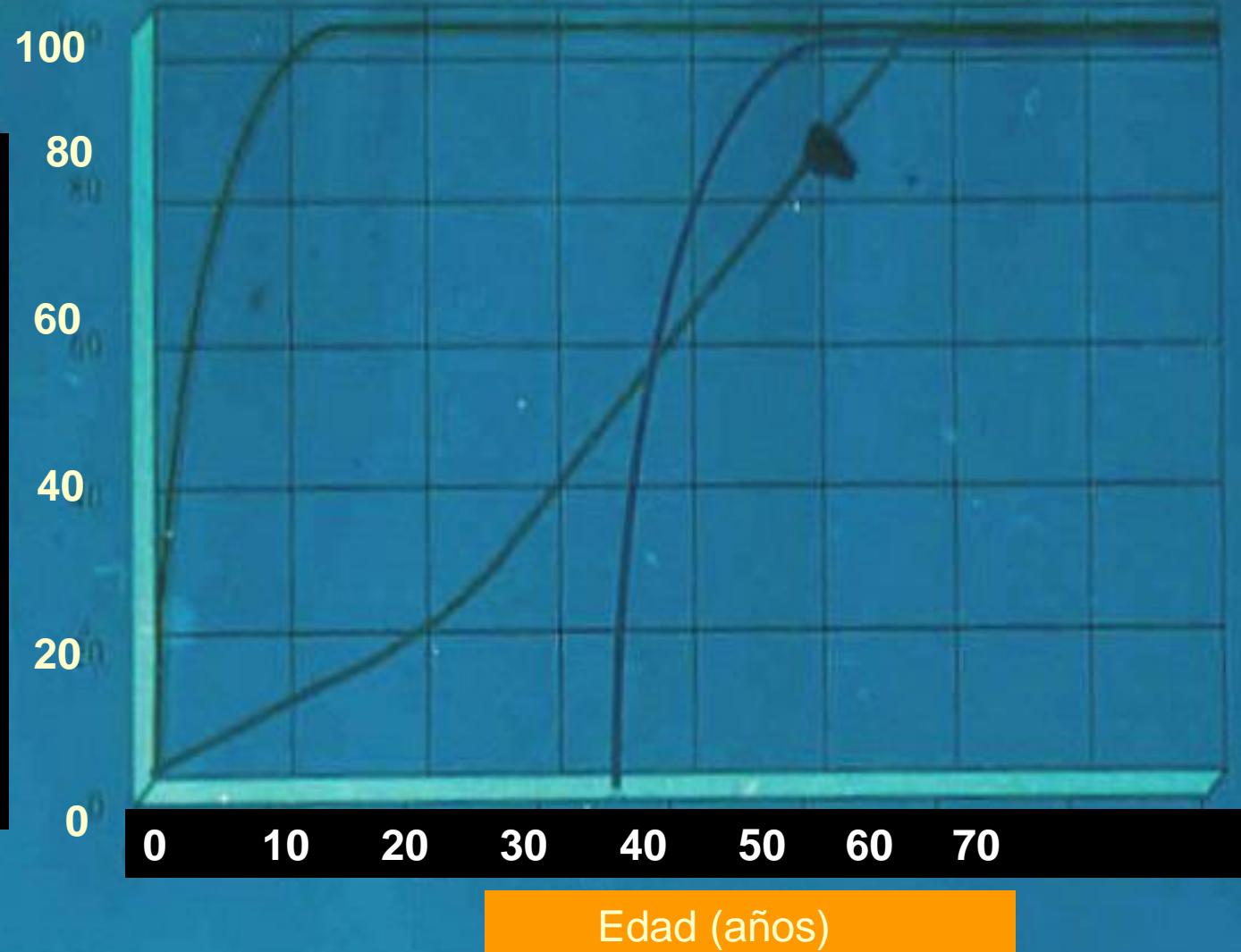
# Argentina: Hepatitis virales notificadas semanalmente en 1989



# Tasa de casos sintomáticos de infección por HAV en niños



P  
r  
e  
v  
a  
l  
e  
n  
c  
i  
a



*Tres perfiles serológicos según la  
endemicidad de la hepatitis A*



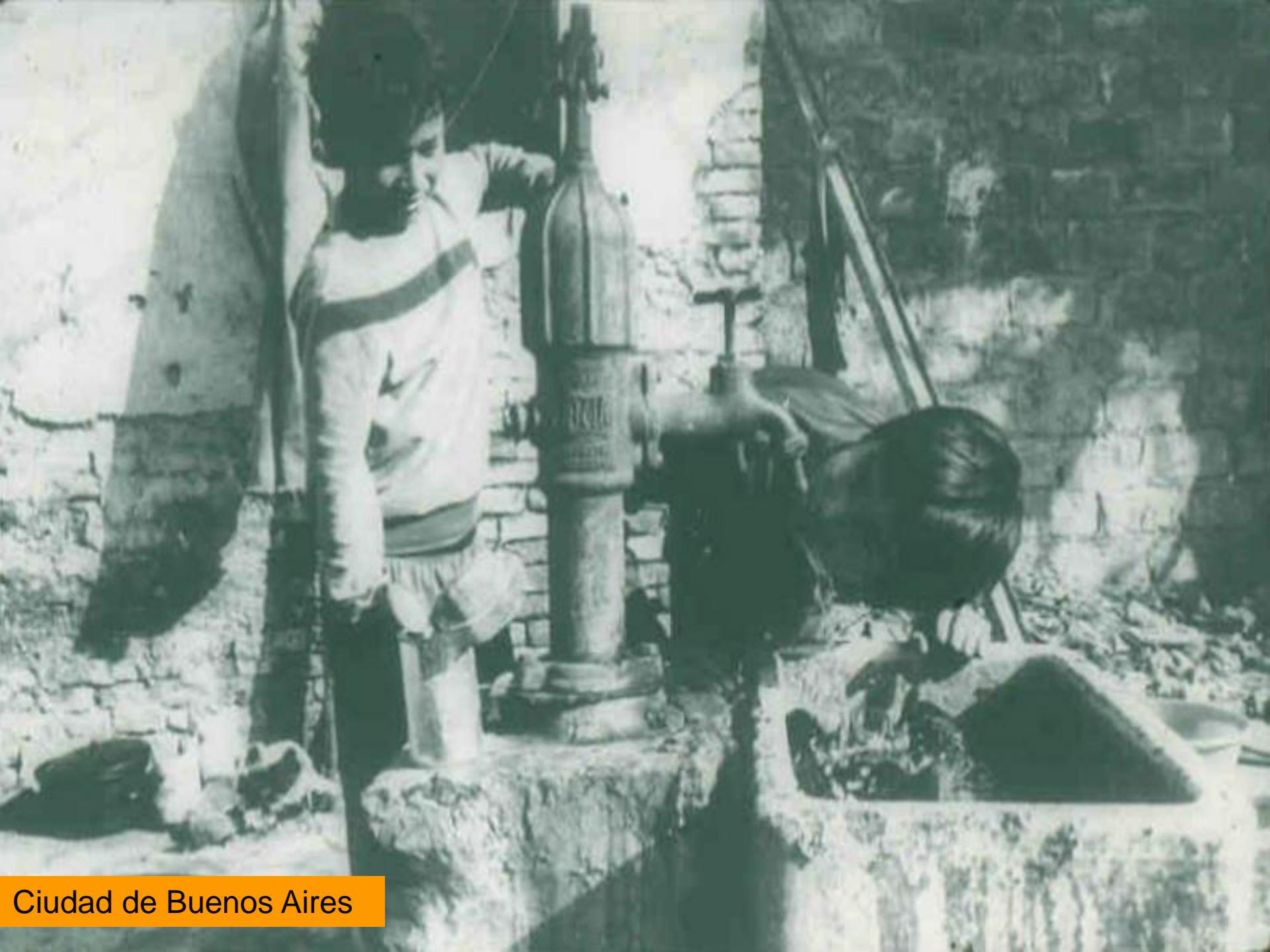
# Aquí también es Argentina...



El impenetrable, Pcia. de Chaco



Pcia. de Chaco. Población wichi, 400 km  
camino adentro del Impenetrable.



Ciudad de Buenos Aires

# Profilaxis

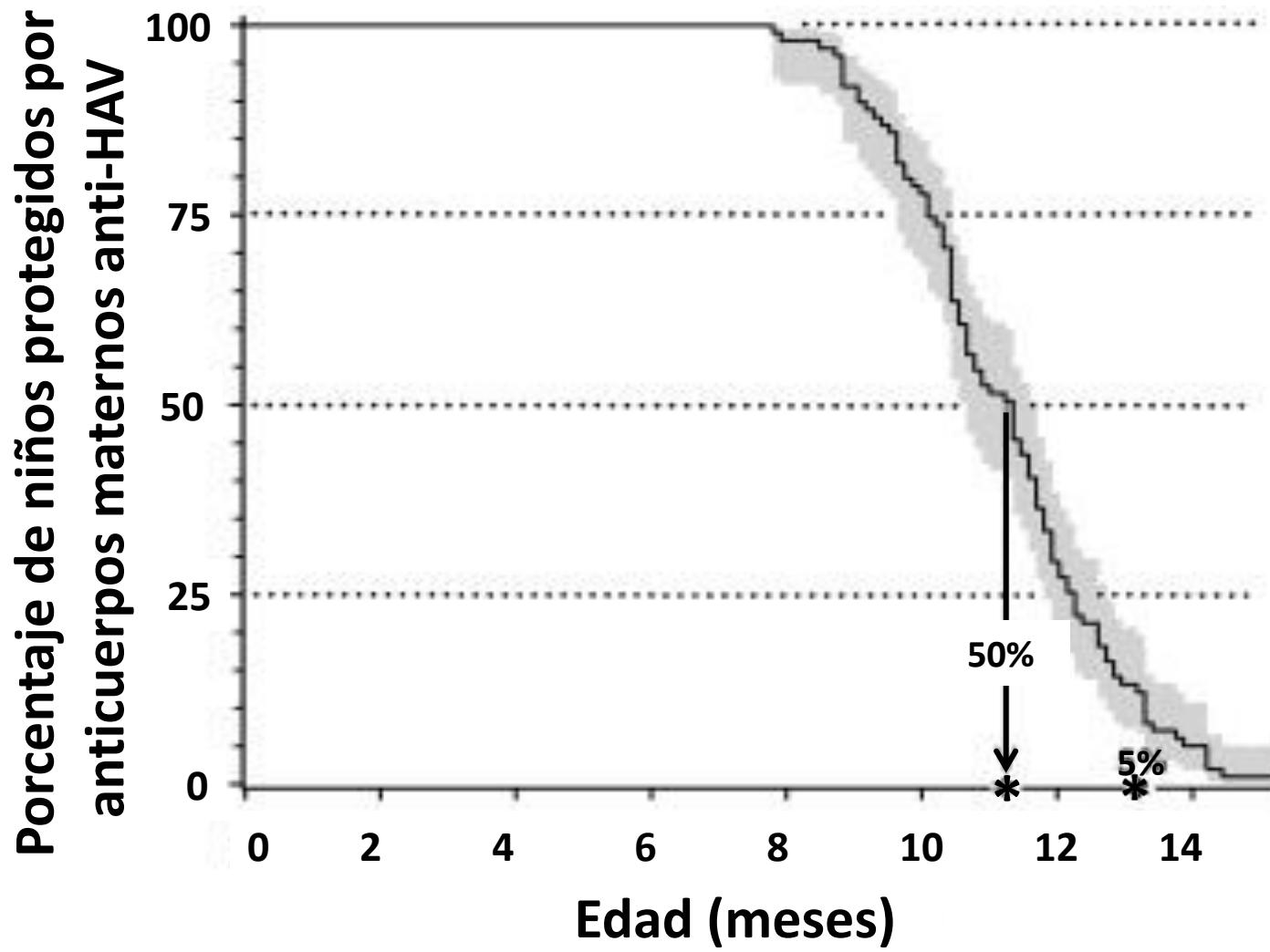
## Activa:

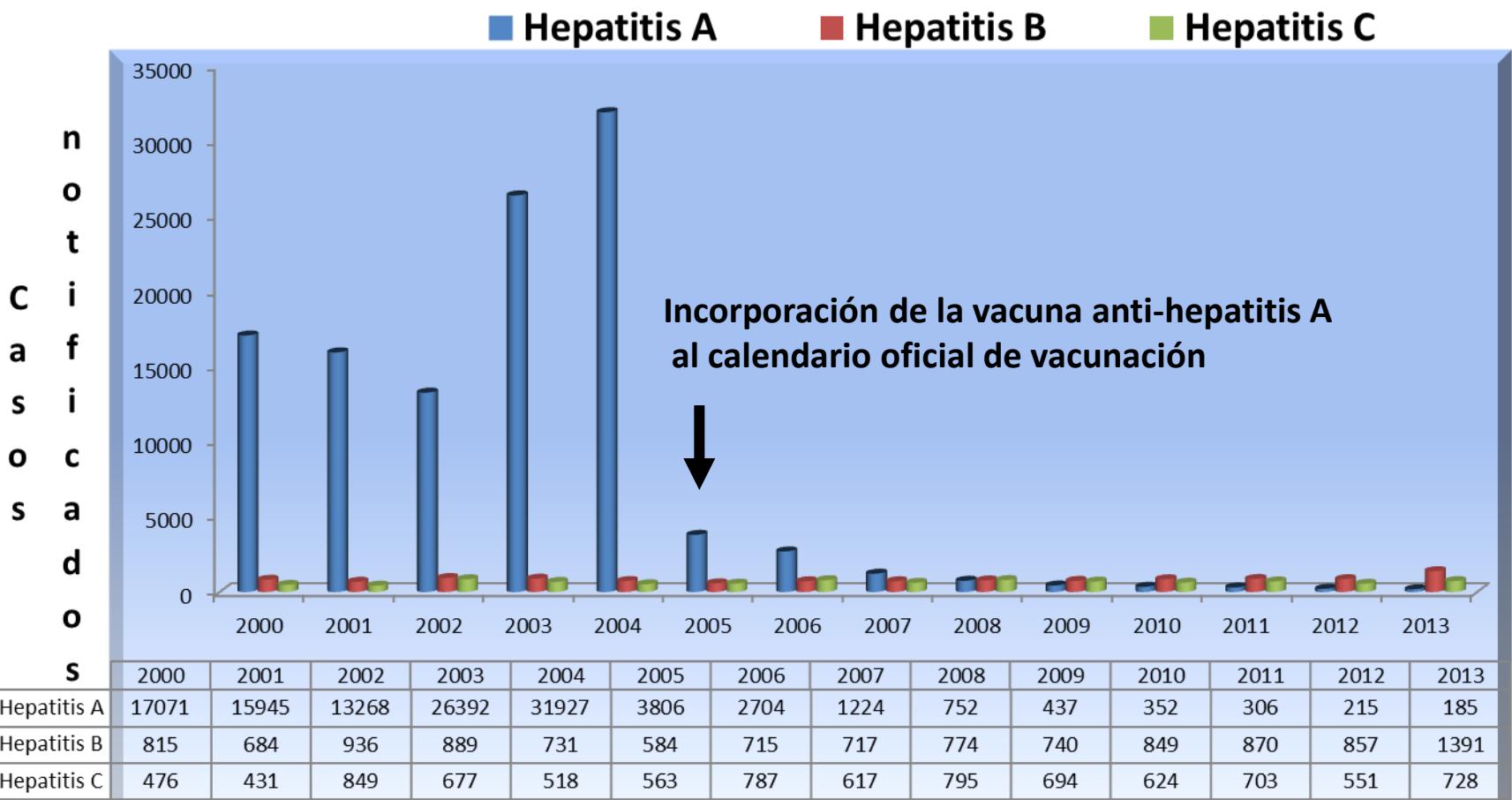
En Argentina

- 2do. país del mundo en incorporar la vacunación anti-HAV al calendario oficial de vacunación  
*(1 de Mayo de 2005)*
- 1 dosis a los 12 meses de edad
- Vacuna inactivada

## Pasiva:

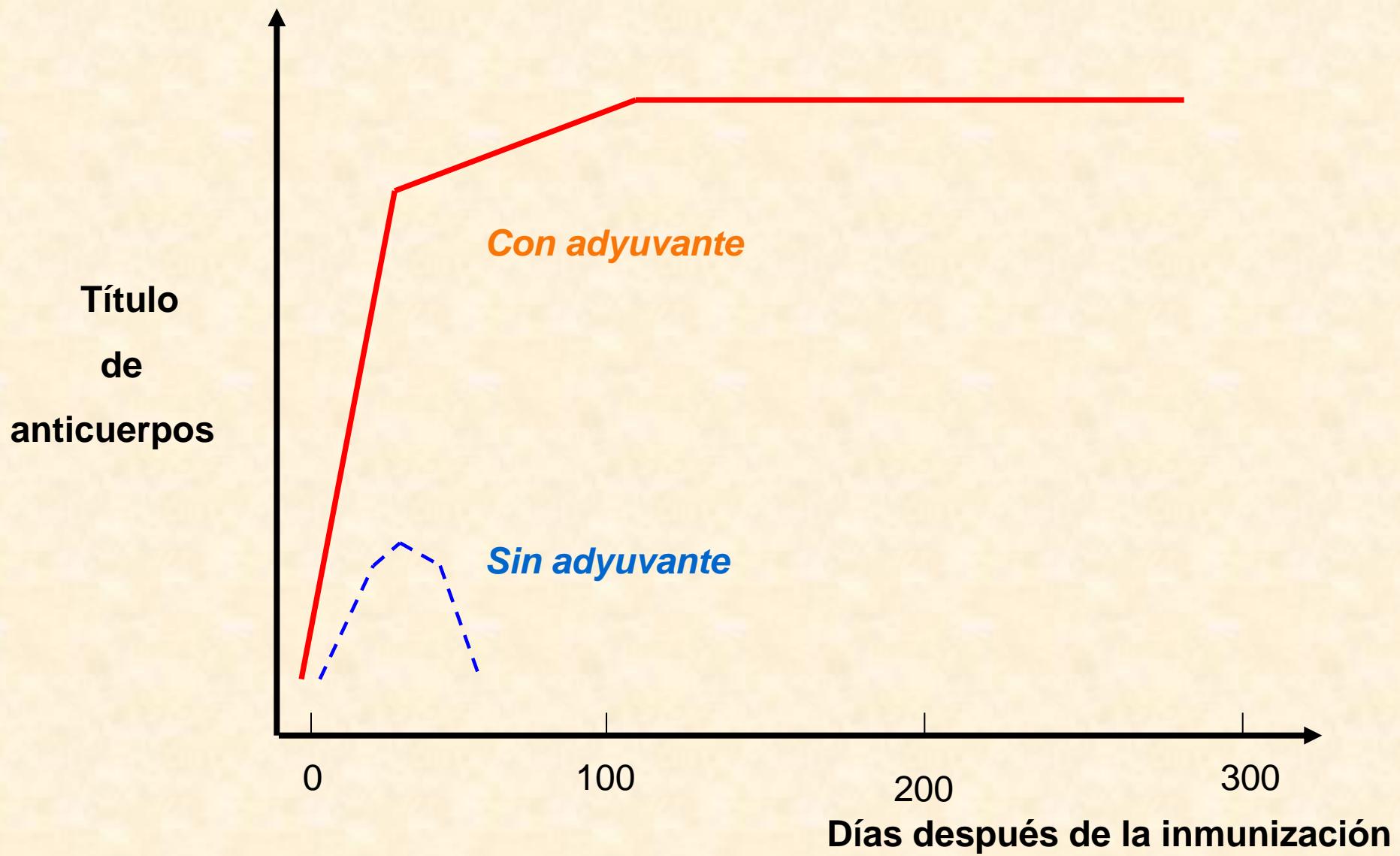
- **Gammaglobulina estándar**



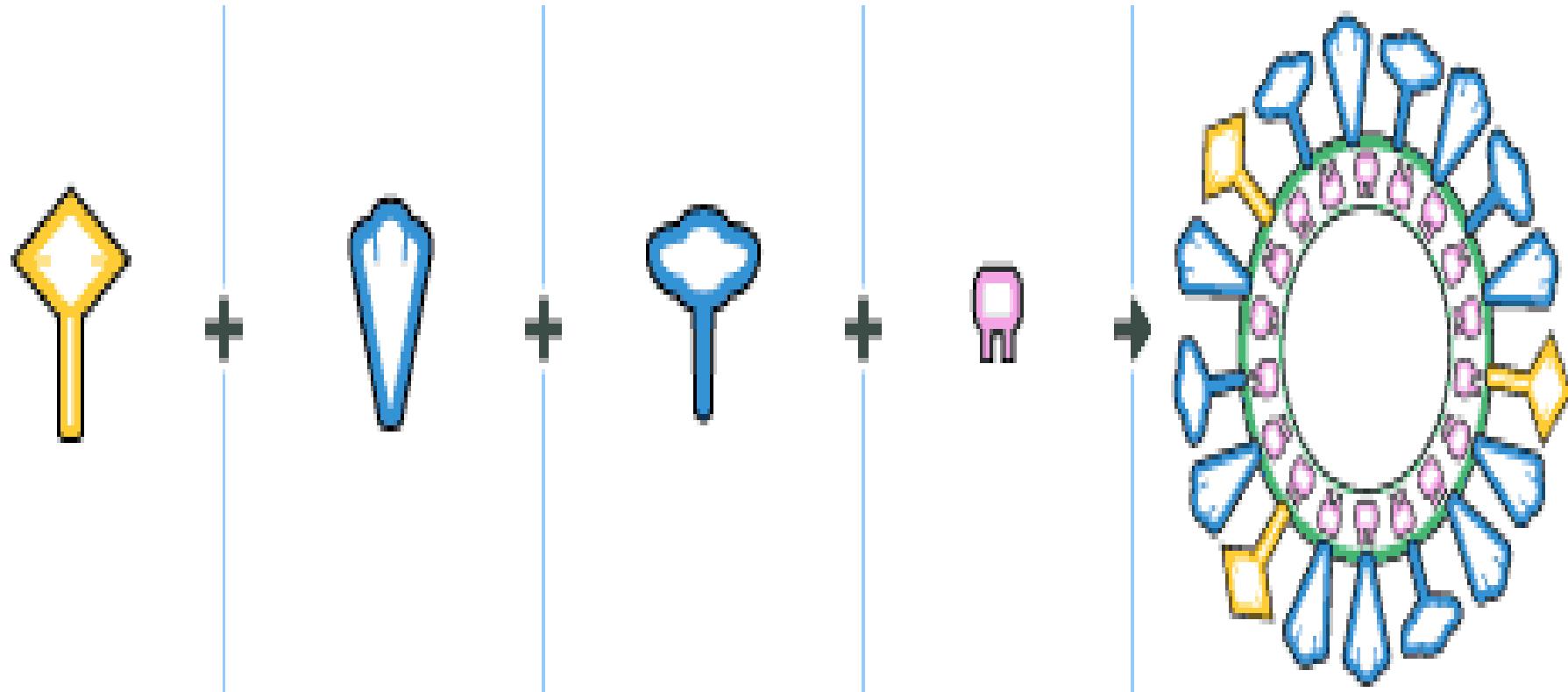


Período 2000-2013: registro anual de hepatitis A, B y C

# Efecto de la utilización de adyuvantes



# Virosoma



Constituyentes de los Virosomas en la vacuna anti-HAV

Antígeno

Hemaglutinina

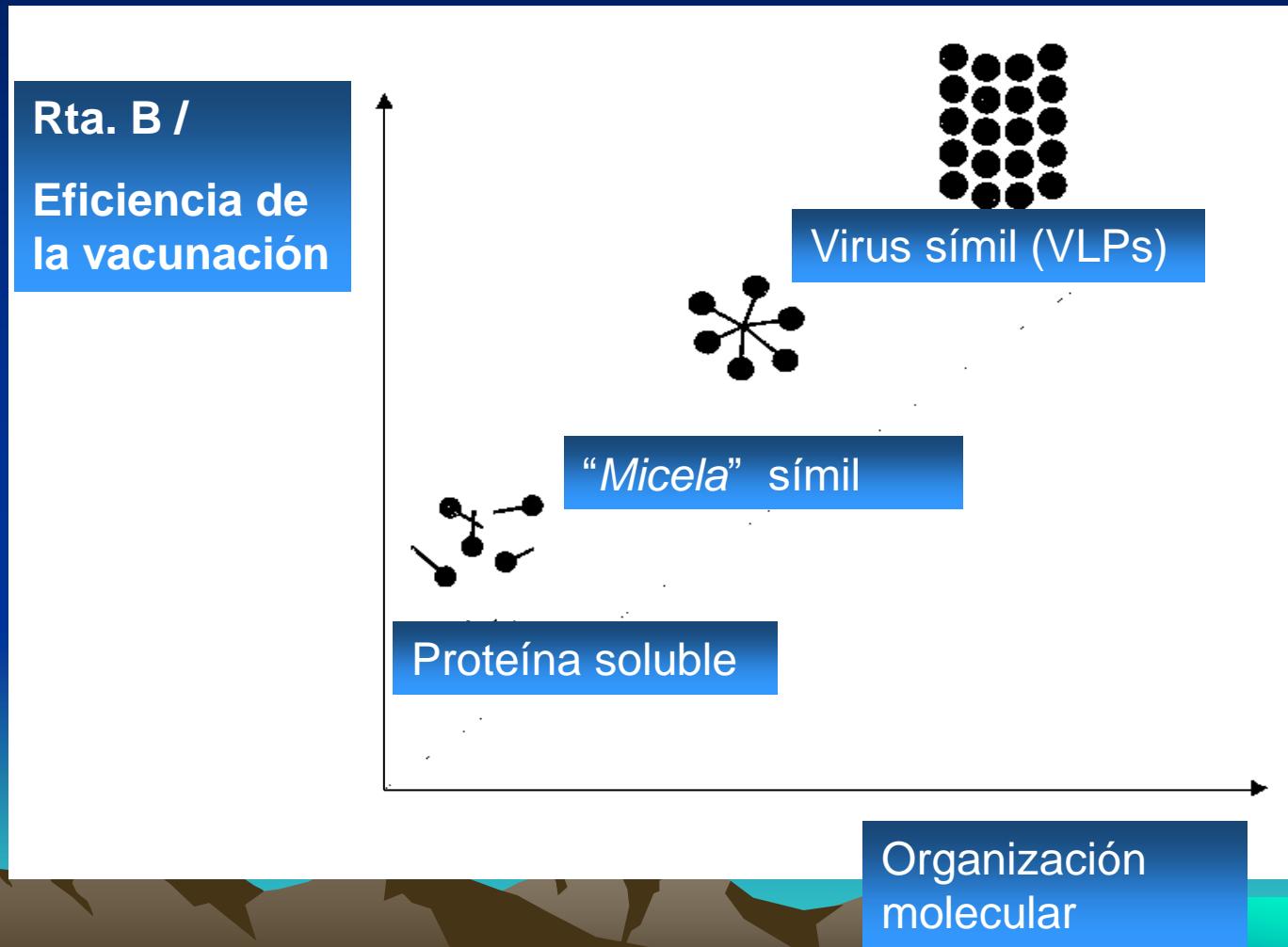
Neuraminidasa

Fosfolípido

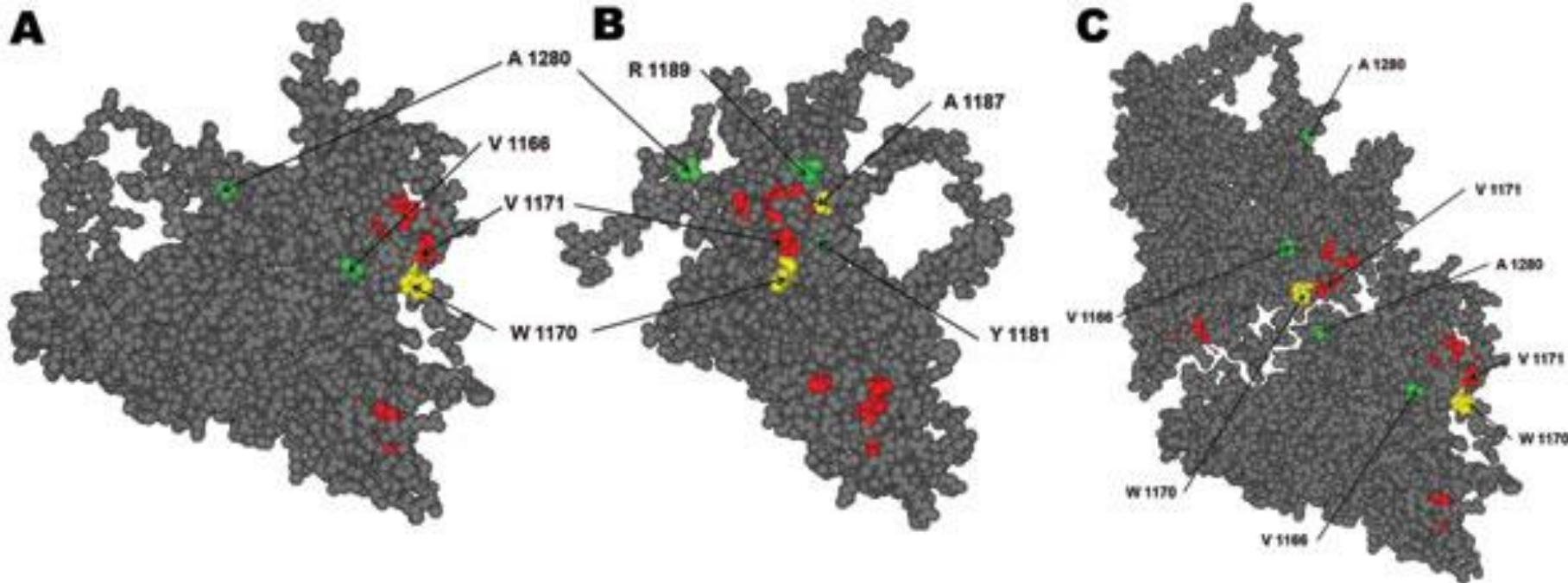
Virosoma

Cepa RG-SB propagada en células diploides humanas  
Inactivada con formaldehído  
Seroconversión : 88 – 97%

# La inmunogenicidad es proporcional a la complejidad



# Sustituciones aminoacídicas en VP1 de HAV emergente en HSH (variante de escape a la vacuna anti-HAV)



Hepatitis A virus protomer model ([11](#); refined by Ming Luo, University of Alabama, Birmingham, AL, USA), which includes the locations of all of the substituted residues in viral protein 1 detected in the isolated variants during 2005–2009. A) Front view of the external surface. B) Lateral view. C) View of 2 adjacent protomers, showing the close contact of residues 1171 and 1280. Red, residues forming the immunodominant site; yellow, residues substituted in monoclonal antibody-resistant mutants C6 (W1170C) and P29 (A1187P); green, residues substituted in the identified natural variants. The amino acid substitution V1171A detected in 1 variant is shown in red because this residue belongs to the immunodominant site.

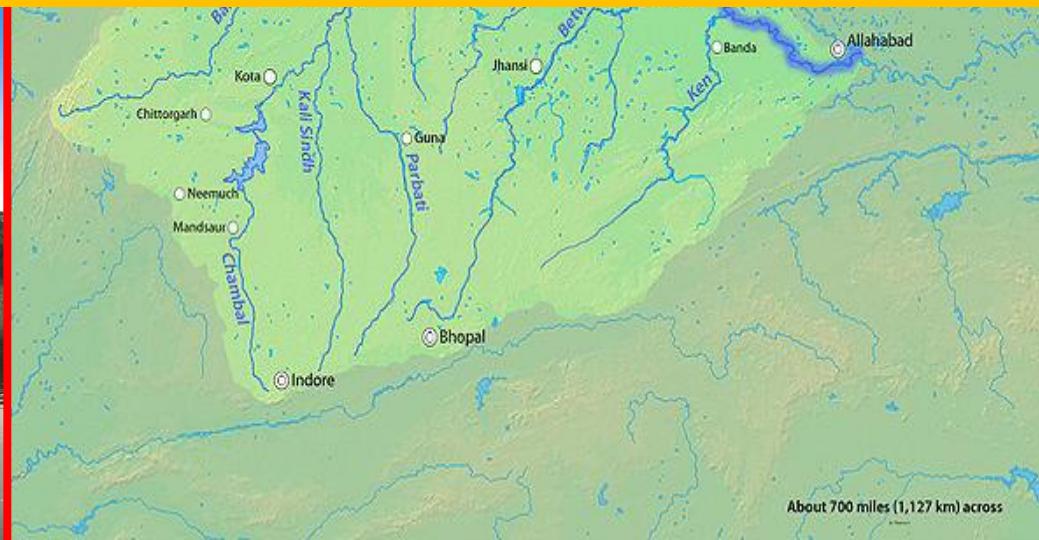
# Algunos aspectos relevantes / novedosos

- HAV: también puede ser envuelto!! (Nature 2013)
- Receptor: *HAVCR1/TIM1 (T-cell Immunoglobulin Mucin)*
- Replicación en hepatocitos, células de Kupffer y epitelio de conductos biliares
- Afectación de inmunidad innata:  
↓ IFN (No se activa el factor de transcripción regulatorio de IFN IRF-3, por inhibición de vías de sensado de TLR3 y RIG1)
- Inmunidad adaptativa potente: LT CD8+ (eliminación viral y daño hístico) y Acs IgM e IgG protegen frente a reinfección
- IgA: limita virucopria
- Vacunas  
*Inactivadas:*  
HAV única o combinada con HBV  
*Atenuada*
- Emergencia de variantes de escape a la vacuna en HSH

# Río Yamuna, India

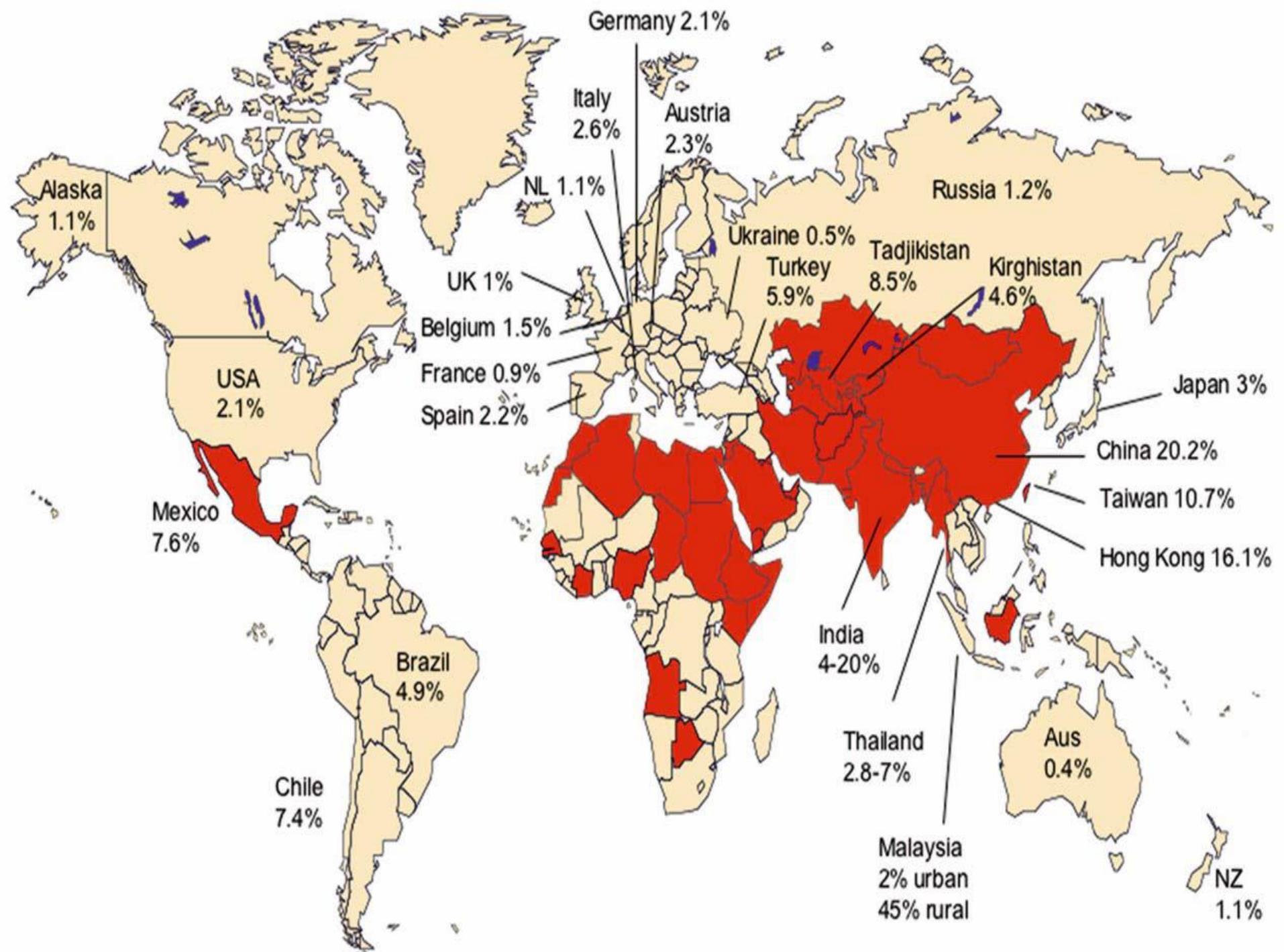


- ✓ Inundación de Nueva Delhi por los monzones, previa derrame del Yamuna a una acequia colectora de residuos cloacales.
- ✓ Rotura del equipo de cloración de la Planta de provisión de agua a la ciudad.
- ✓ 1 semana de entrega de agua a la ciudad, sin tratamiento alguno.
- ✓ Epidemia de hepatitis en diciembre de 1955 .



# HEV: hitos

- **1955:** epidemia de Nueva Delhi.
- Khorshed había colectado sueros, siendo técnica.
- **Fines de los 70:** Purcell estudia esos sueros. ¡No había sido epidemia de Hepatitis A!
- **1983:** Mikhail Balayan, estudia un brote en la URSS: carece de refrigeración para llevar el material a Moscú. Ingiere un yogur con heces y se enferma a las semanas; infecta animales: ¡no era HAV!
- **1990:** Gregory Reyes secuencia el HEV.
- Tsarev desarrolla las VLP .
- **2004: La vacuna a VLP protege al ejército de Nepal**



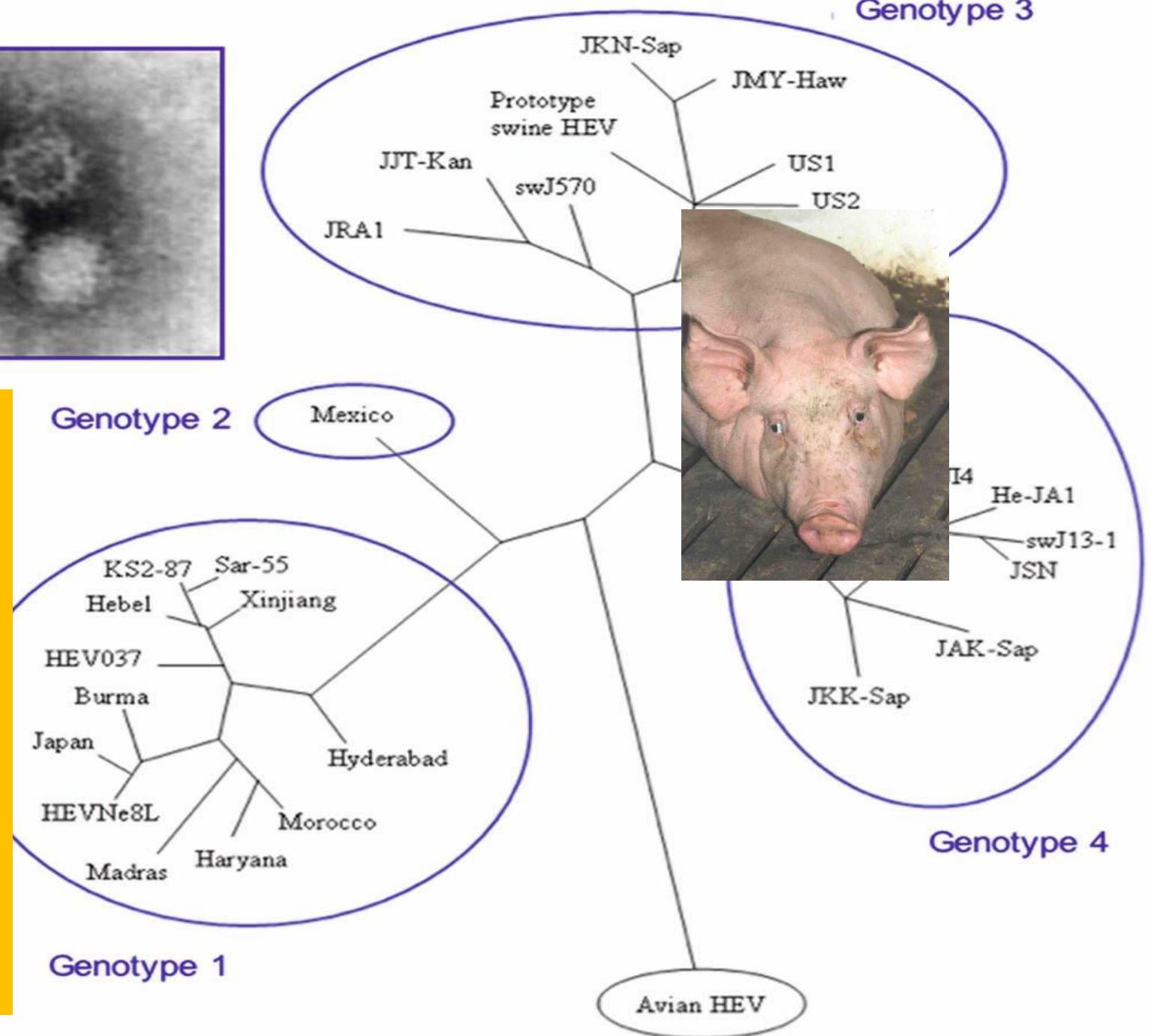
# HEV

## 4 GENOTIPOS:

1 y 2:  
epidemias  
transmitidas por  
agua (Africa,  
Asia y México)

3 y 4:  
transmisión  
zoonótica.  
3: universal

4: Asia

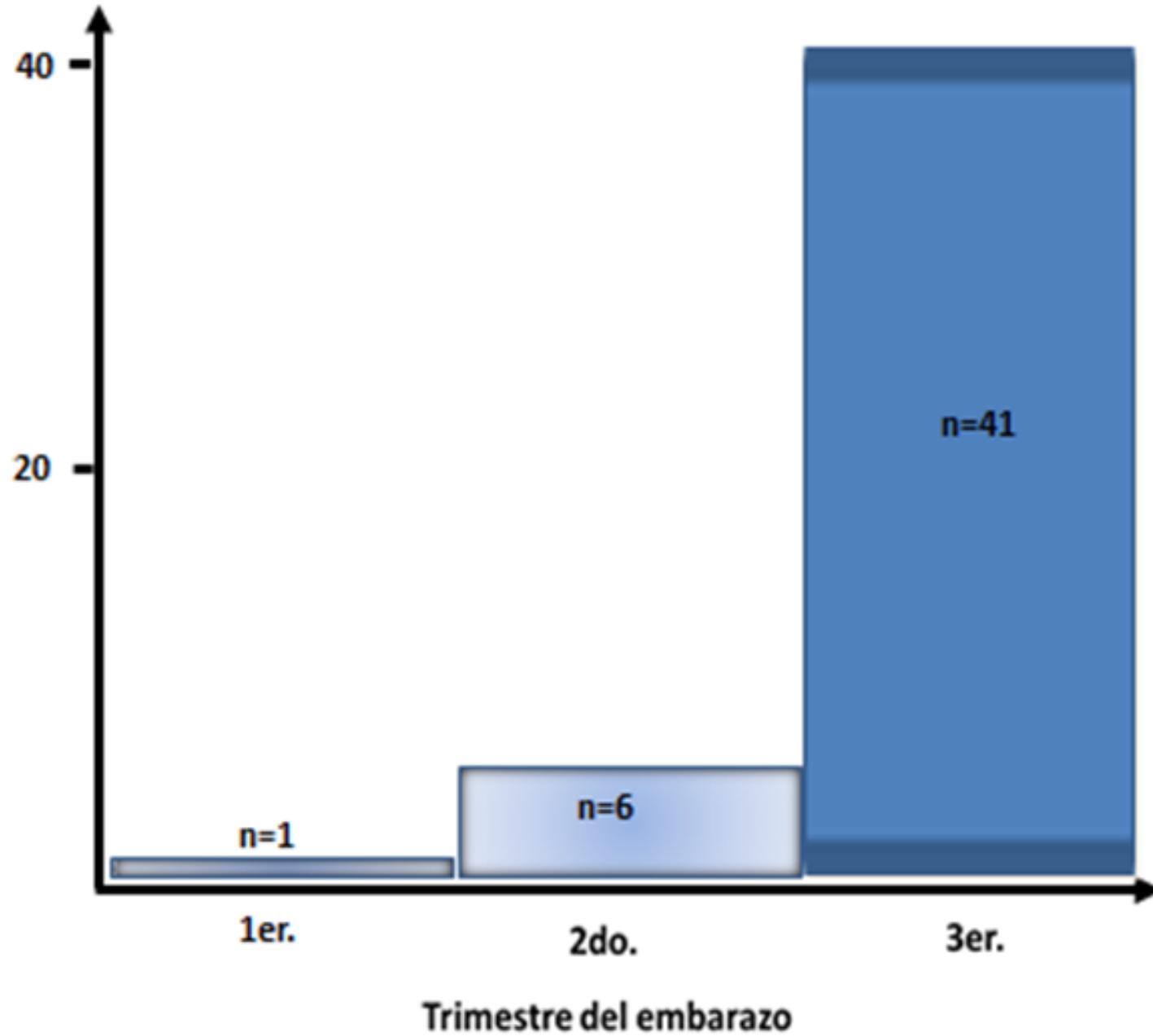


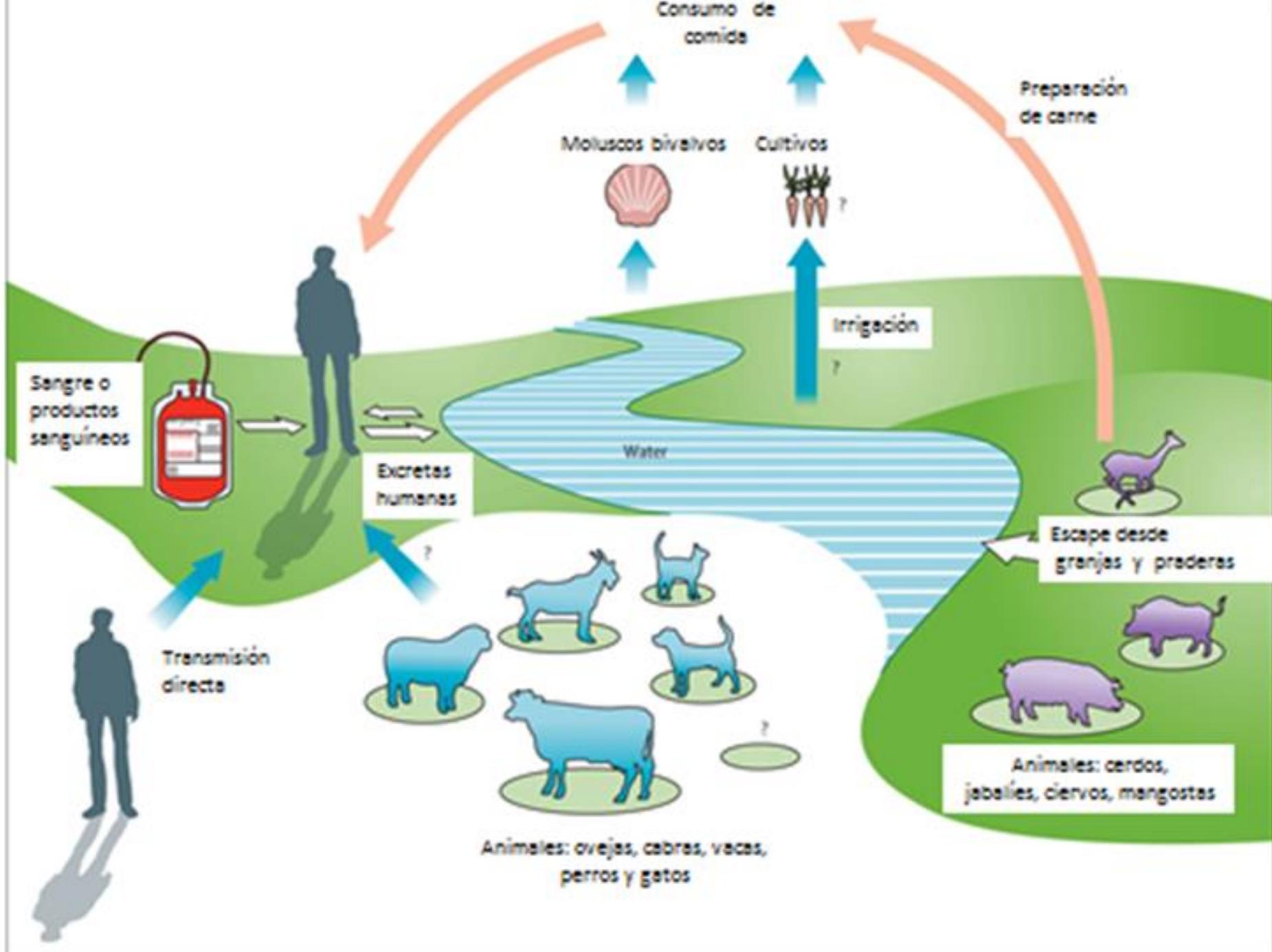
| Características                 | Genotipos 1 y 2                          | Genotipos 3 y 4                       |
|---------------------------------|--|---------------------------------------|
| Distribución geográfica         | Sólo países en desarrollo                | Países en desarrollo y desarrollados  |
| Patrón de diseminación          | Epidémica y esporádica                   | Esporádica                            |
| Ocurrencia en EE.UU.            | Relacionada a viajes, importada          | Autóctona                             |
| Especificidad de especie        | Humano                                   | Cerdo, Humano (hospedador accidental) |
| Principal modo de transmisión   | Fecal, aguas                             | Comidas                               |
| Diseminación 2ria.              | Infrecuente                              | Extremadamente rara                   |
| Tasa de formas ictéricas        | Alta                                     | Baja                                  |
| Distribución etaria             | Máxima en adolescentes y adultos jóvenes | Máxima en adultos mayores             |
| Distribución según sexo         | Indistinto                               | Mayor % en hombres                    |
| Mortalidad                      | Alta en mujeres embarazadas              | Alta entre adultos mayores            |
| Manifestaciones extra-hepáticas | Pocas                                    | Complicaciones neurológicas           |
| Enfermedad crónica              | No                                       | Común en inmunosuprimido              |
| Terapia                         | Desconocida                              | Ribavirina, PEG- IFN                  |
| Prevención                      | Vacuna a VLP                             | Vacuna a VLP                          |

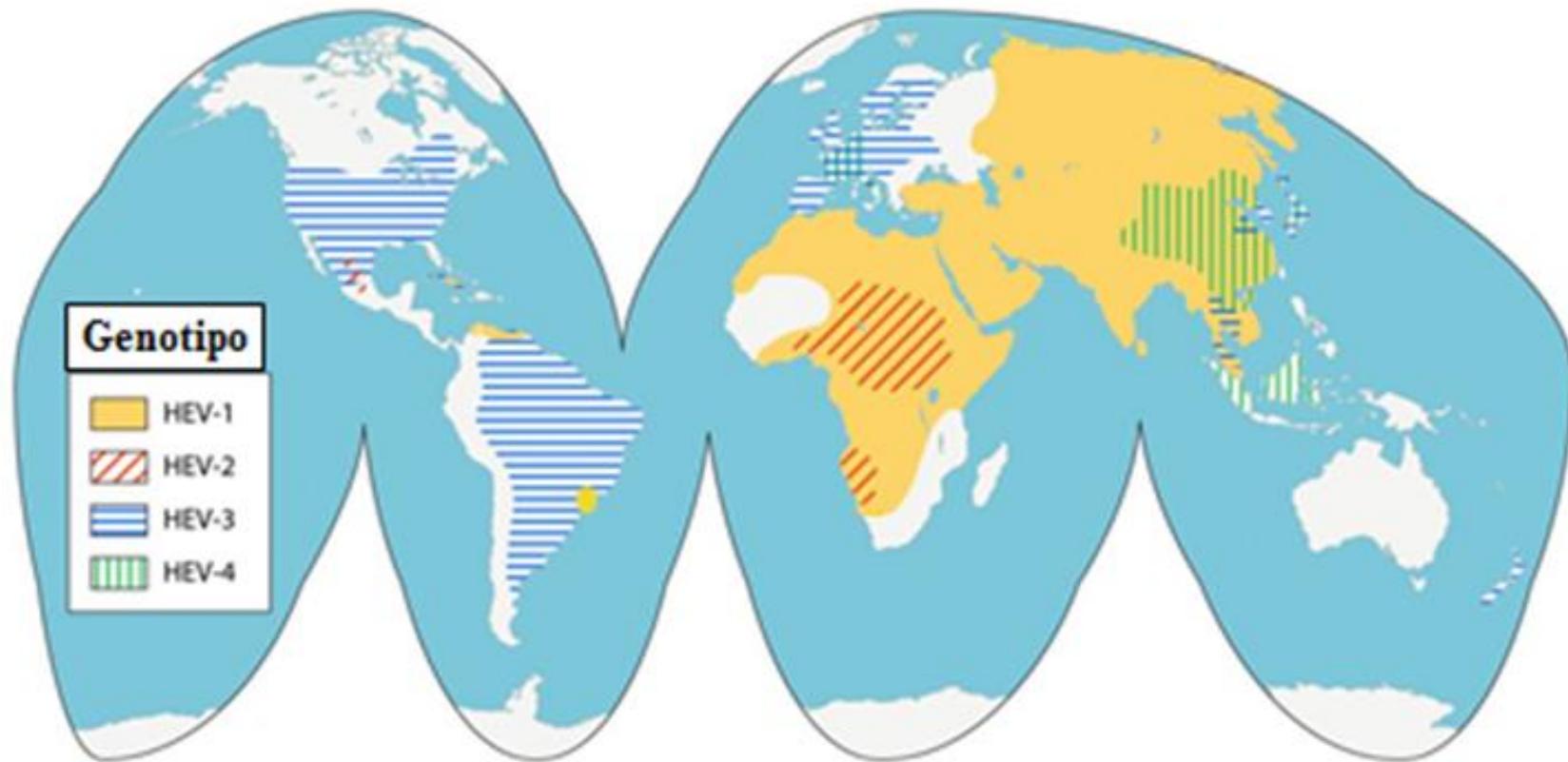
| <b>Característica</b>                           | <b>Genotipos 1 y 2</b>                    | <b>Genotipos 3 y 4</b>  |
|---|---|---|
| <b>Distribución geográfica</b>                  | Países en vías de desarrollo solamente    | Países desarrollados y en vías de desarrollo  |
| <b>Patrón de diseminación</b>                   | Epidémico y esporádico                    | Esporádico  |
| <b>Fuente de la infección</b>                   | Humano                                    | Cerdo y otros animales, humano. El hombre sería un hospedador accidental.               |
| <b>Principal vía de transmisión</b>             | Fecal-oral a través de aguas contaminadas | Fecal-oral a través de alimentos contaminados, exposición directa y aguas contaminadas  |
| <b>Infección por transfusiones</b>              | Sí  | Sí  |
| <b>Diseminación secundaria</b>                  | Infrecuente                               | Extremadamente rara   |
| <b>Brotes</b>                                   | Sí, pueden involucrar miles de casos      | No habitualmente; pueden existir grupos de enfermos a partir de un alimento contaminado |
| <b>Tasa de ataque de la enfermedad icterica</b> | Alta<br>~1:2                              | Baja<br>67-98% de los infectados son asintomáticos                                      |

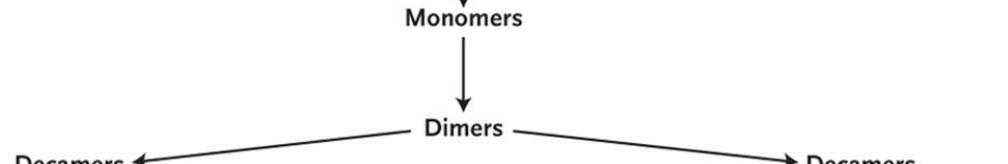
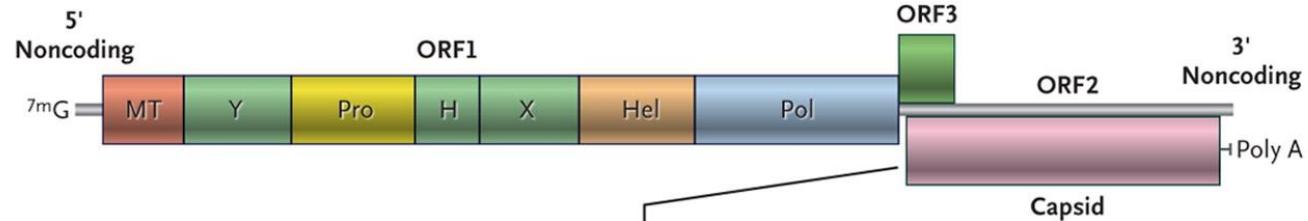
**B**

Admisiones hospitalarias de embarazadas durante la epidemia de 1954-1955 en Nueva Delhi, India

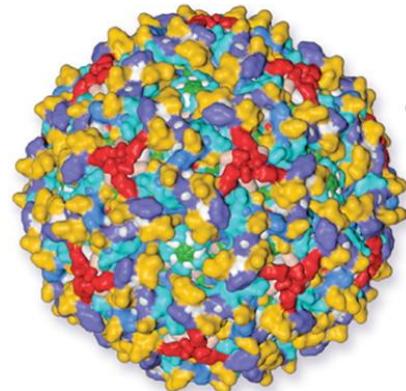






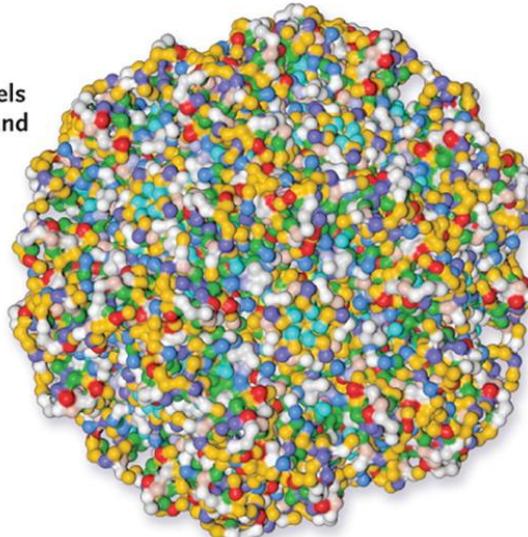


Viruslike particles (27 nm)

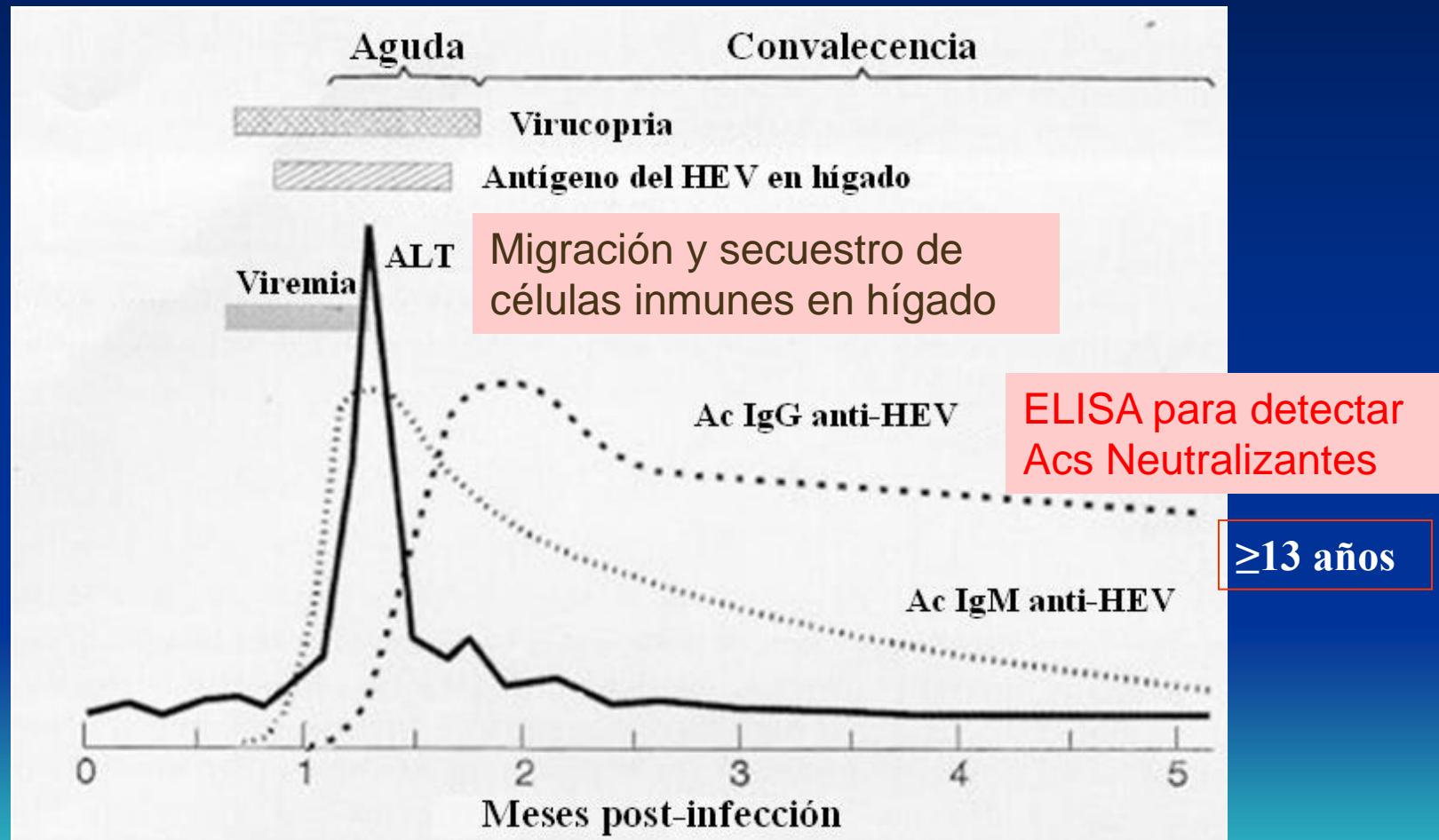


Color-enhanced surface models  
of the HEV viruslike particle and  
virion structures

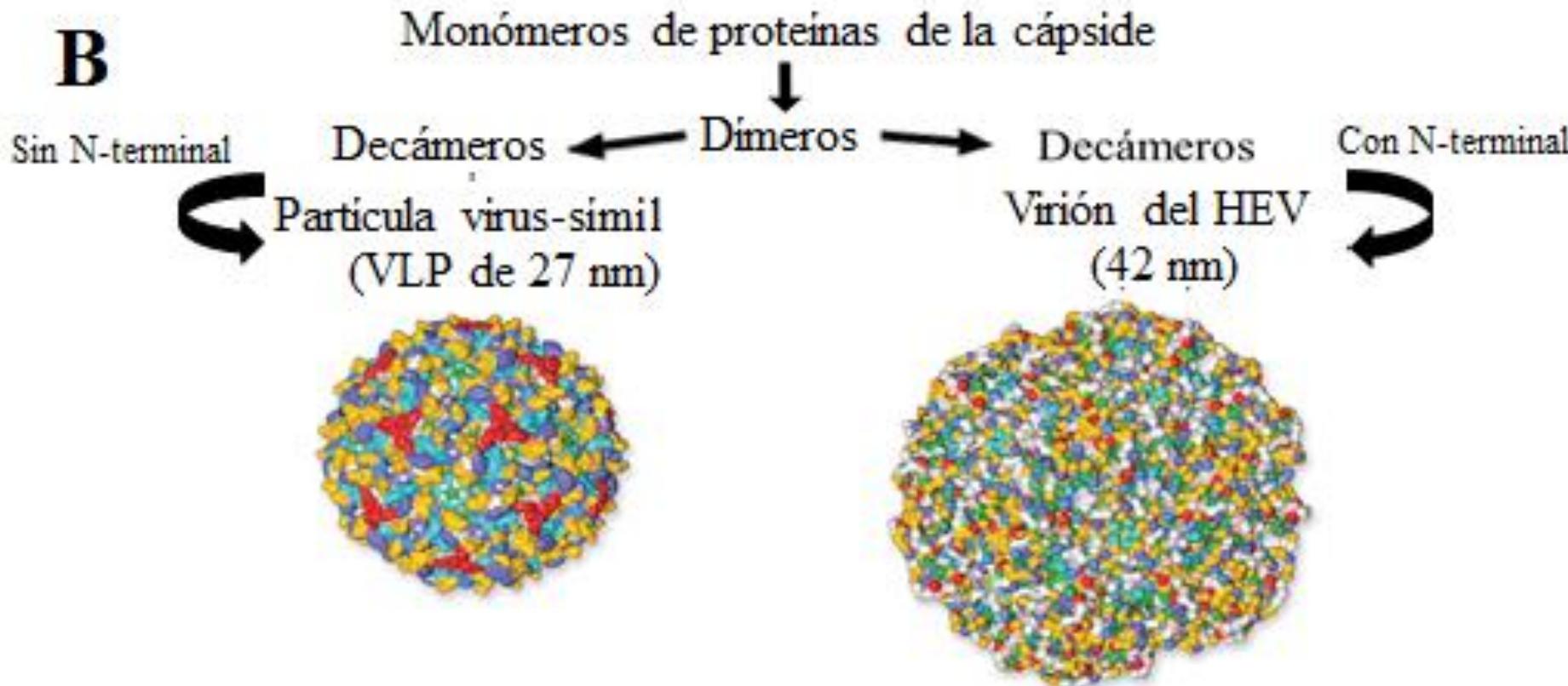
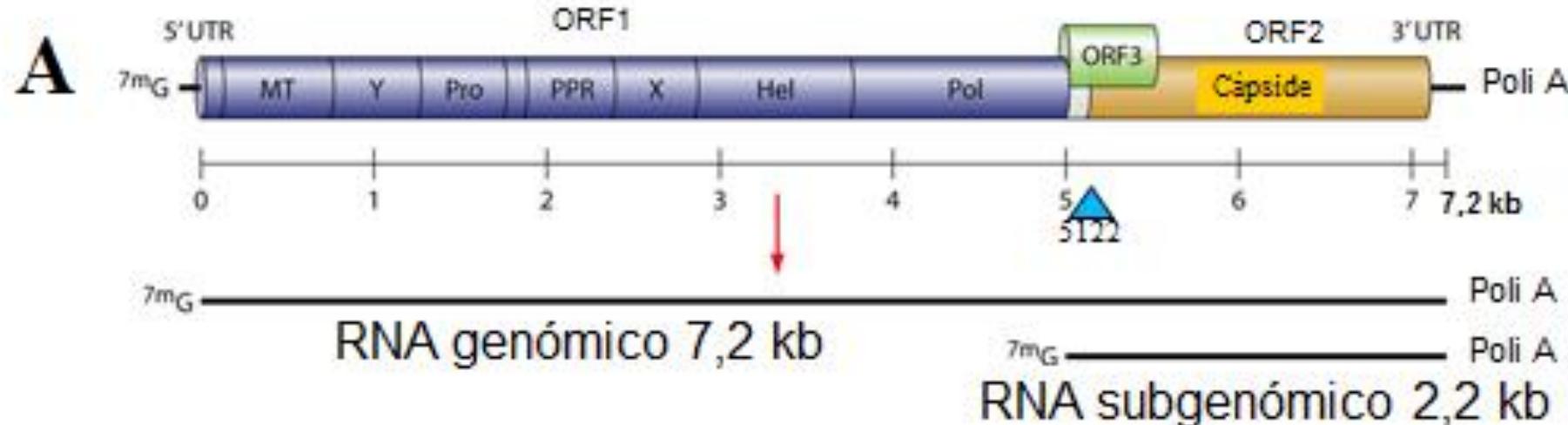
HEV virion (42 nm)



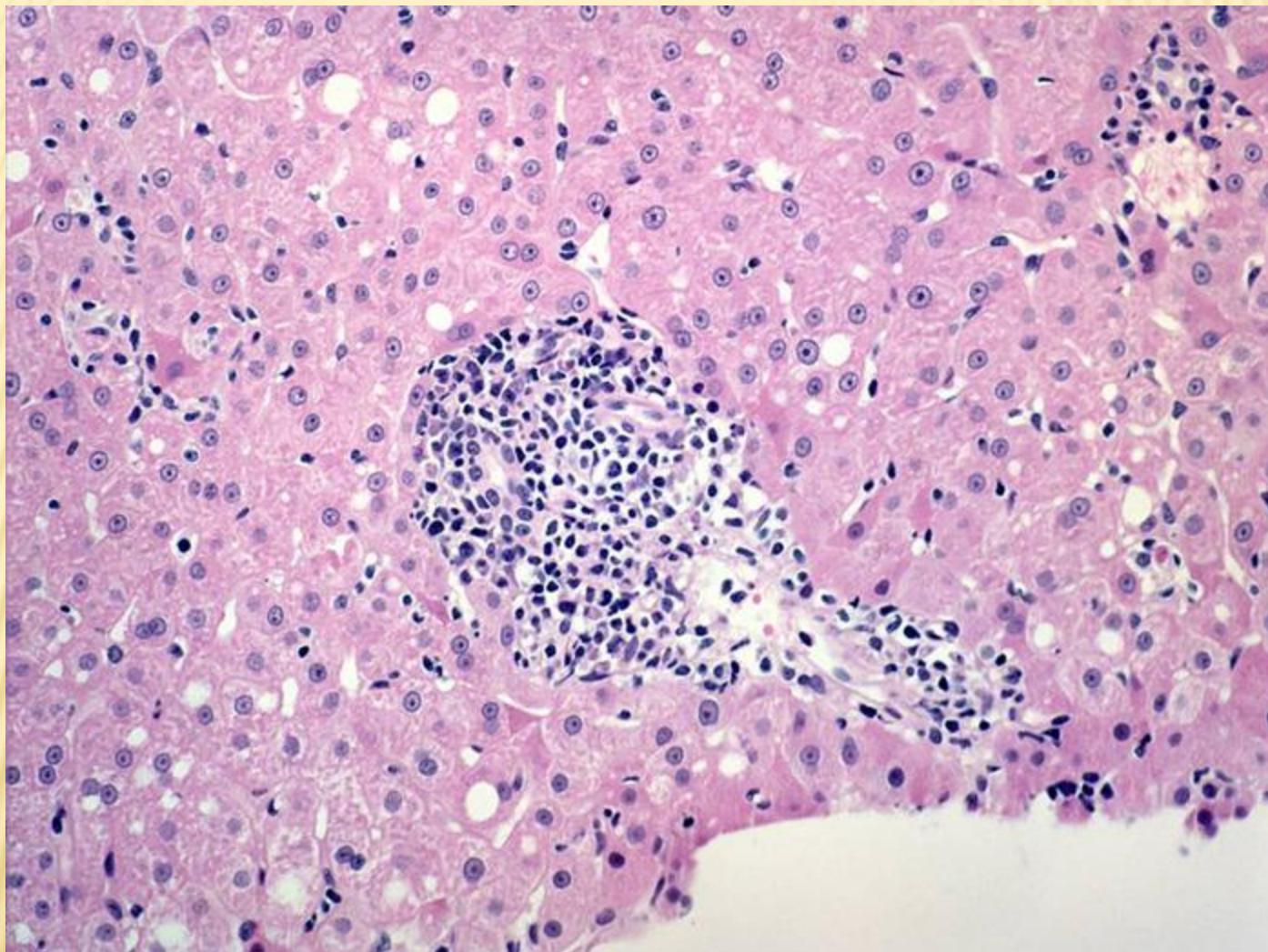
# Diagnóstico de hepatitis E aguda



| <b>Característica</b>                    | <b>Paciente inmunocompetente</b>                    | <b>Paciente inmunocomprometido</b>   |
|--|---|--|
| Presentación clínica                     | Frecuentemente sintomática                          | Raramente sintomática  |
| Transaminasas al momento del diagnóstico | ≈ 1000 – 3000 UI/L                                  | ≈ 300 UI /L  |
| Genotipo del HEV                         | 1, 2, 3, o 4  | 3 *  |
| Diagnóstico                              | <u>IgM anti-HEV</u> , RNA del HEV                   | <u>RNA del HEV</u> ;<br>IgM anti-HEV (puede ser [-])                       |
| Desenlace                                | Hepatitis autolimitada                              | Hepatitis crónica (60%), cirrosis (10%)                                    |
| Tratamiento                              | Ribavirina (en pacientes con hepatitis aguda grave) | Disminuir (si es posible) la inmunosupresión;<br>Interferón-α y ribavirina |

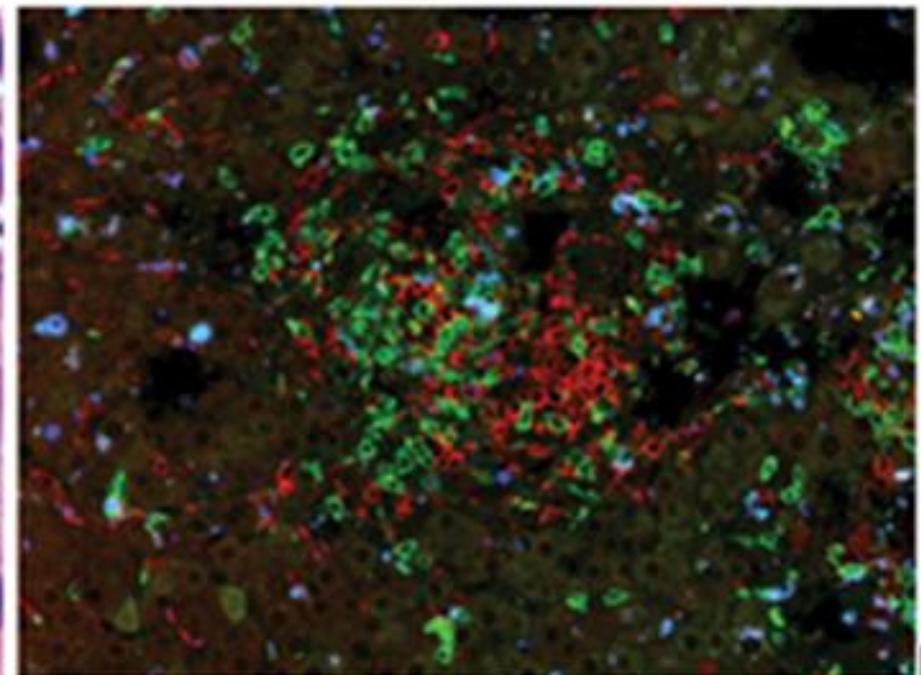
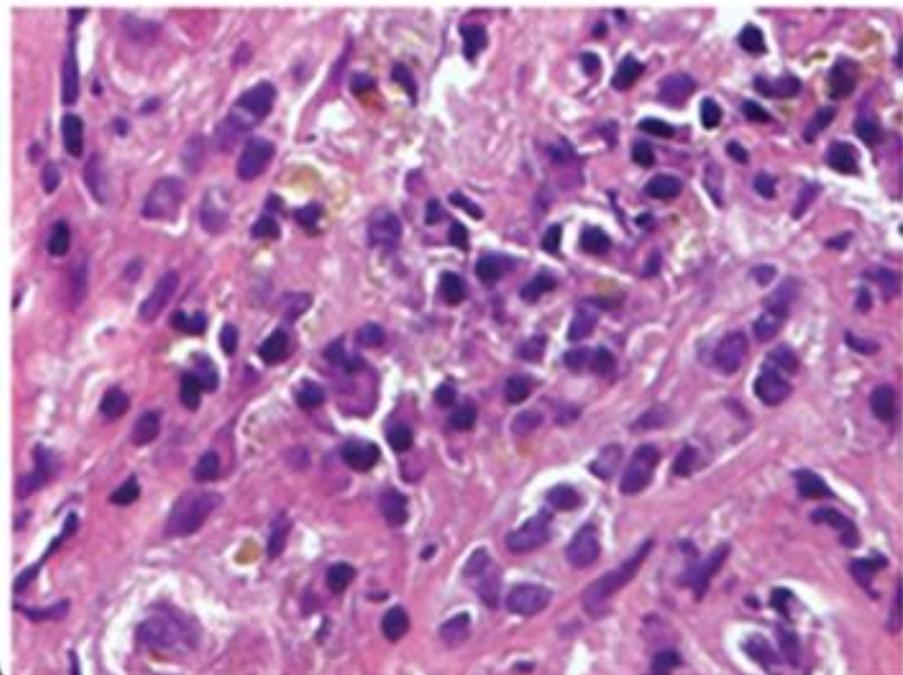


## Infección experimental de macaco cynomolgus con HEV



Krawczynski et al. Vir Res, 2011

# Hepatitis E crónica en un paciente inmunosuprimido



CD4+: rojo  
CD8+: verde  
Treg: azul

# ALGUNOS ASPECTOS NOVELES/RELEVANTES

- ✖ Lesión hepatocítica mediada por LT CD8<sup>+</sup>.
- ✖ Infección en el embarazo:

↓ CD4<sup>+</sup>  
↑ CD8<sup>+</sup>  
↑ CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (Treg)  
↑ NK reg  
↑ Estrógenos y progesterona

*Podrían asociarse al curso fulminante en el embarazo.*

- ✖ Transmisión zoonótica de los genotipos 3 y 4
- ✖ Vacuna recombinante con proteína estructural: en fase 2 (Nepal) y 3 (China).

# LOS GENOTIPOS 3 Y 4 DE HEV SE RELACIONAN CON VIRUS HEV DE ANIMALES



***Transmisión  
zoonótica  
a partir de  
alimentos  
mal  
cocinados***

# Brote de hepatitis E en el Reino Unido

(*The Sunday Times* -  
6 de setiembre de 2015)



721 casos graves  
por ingesta de  
salchichas en el  
Reino Unido.

La cepa de HEV era  
similar a las circulantes  
en cerdos de Francia  
y Alemania, pero  
diferente a las que se  
Detectaron en las islas.

- **Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine**
- *Mrigendra Prasad Shrestha, M.B., B.S., Robert McNair Scott, M.D., Durga Man Joshi, M.D., Mammen P. Mammen, Jr., M.D., Gyan Bahadur Thapa, M.B., B.S., Narbada Thapa, Ph.D., Khin Saw Aye Myint, M.B., B.S., Marc Fourneau, B.S., Robert A. Kuschner, M.D., Sanjaya Kumar Shrestha, M.D., Marie Pierre David, M.S., Jitvimol Seriwatana, M.S., David W. Vaughn, M.D., Assad Safary, M.D., Timothy P. Endy, M.D., and Bruce L. Innis, M.D.*
- **ABSTRACT**
- **Background** Hepatitis E virus (HEV) is an important cause of viral hepatitis. We evaluated the safety and efficacy of an HEV recombinant protein (rHEV) vaccine in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
- **Methods** In Nepal, we studied 2000 healthy adults susceptible to HEV infection who were randomly assigned to receive three doses of either the rHEV vaccine or placebo at months 0, 1, and 6. Active (including hospital) surveillance was used to identify acute hepatitis and adverse events. The primary end point was the development of hepatitis E after three vaccine doses.
- **Results** A total of 1794 subjects (898 in the vaccine group and 896 in the placebo group) received three vaccine doses; the total vaccinated cohort was followed for a median of 804 days. After three vaccine doses, hepatitis E developed in 69 subjects, of whom 66 were in the placebo group. **The vaccine efficacy was 95.5%** (95% confidence interval [CI], 85.6 to 98.6). In an intention-to-treat analysis that included all 87 subjects in whom hepatitis E developed after the first vaccine dose, 9 subjects were in the vaccine group, with a vaccine efficacy of 88.5% (95% CI, 77.1 to 94.2). Among subjects in a subgroup randomly selected for analysis of injection-site findings and general symptoms (reactogenicity subgroup) during the 8-day period after the administration of any dose, the proportion of subjects with adverse events was similar in the two study groups, except that injection-site pain was increased in the vaccine group ( $P=0.03$ ).
- **Conclusions** In a high-risk population, the rHEV vaccine was effective in the prevention of hepatitis E. (ClinicalTrials.gov number, NCT00287469)
- ***NEJM Volume 356:895-903 March 1, 2007 Number 9***

# Tratamiento de la Hepatitis E crónica

