

# INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E

## Hepatitis E virus

Pinazo Bandera JM, Toro Ortiz JP, Fernández García F  
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA. MÁLAGA.

### Resumen

La infección por el virus de la hepatitis E ocasiona una importante morbimortalidad en pacientes de riesgo. Supone la hepatitis aguda más frecuente en algunos países, con una incidencia en aumento; sobre todo, en varios puntos geográficos de Europa. Los genotipos 1-2 suelen cursar en forma de hepatitis agudas epidémicas o endémicas relacionadas con grandes catástrofes y casos de hepatitis fulminante en gestantes. Los genotipos 3-4 son responsables de hepatitis aguda esporádicas y tienen riesgo de cronificar en pacientes inmunodeprimidos. La mayoría de las veces cursan de forma asintomática, existiendo riesgo de hepatitis aguda grave en embarazadas, fallo agudo sobre crónico en pacientes con hepatopatía basal y cronicidad en pacientes inmunodeprimidos. El VHE se caracteriza por una serie de manifestaciones extrahepáticas entre las que destacan las neurológicas (amiotrofia neurálgica bilateral y síndrome de

Guillain Barré) y las renales. El diagnóstico se basa en técnicas moleculares en sangre o en heces. Una persistencia de la viremia de al menos 3 meses define la infección como crónica. La mayoría de los casos de hepatitis aguda E no requieren tratamiento específico, si bien es cierto que en casos de hepatitis aguda grave o hepatitis crónica se opta por tratamiento médico. En caso de cronicidad, si no se consigue el aclaramiento tras el descenso de medicación inmunosupresora, la ribavirina y el interferón pegilado se consideran los fármacos de elección. Como herramientas preventivas se recomienda una correcta higiene para evitar la transmisión así como abstenerse de comer carne cruda/poco cocinada de cerdos y similares.

**Keywords:** infección por el virus de la hepatitis E, hepatitis E, hepatitis virales.

### Abstract

Hepatitis E virus infection causes significant morbidity and mortality in patients at risk. It is the most frequent acute hepatitis in some countries, with an increasing incidence; above all, in various geographical points of Europe.

#### CORRESPONDENCIA

José María Pinazo Bandera / [josepinazo@hotmail.es](mailto:josepinazo@hotmail.es)  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria - 29010 Málaga.  
Fecha de envío: 09/06/2022 - Fecha de aceptación: 27/07/2022

Genotypes 1-2 usually present in the form of acute epidemic or endemic hepatitis related to major catastrophes and cases of fulminant hepatitis in pregnant women. Genotypes 3-4 are responsible for sporadic acute hepatitis and are at risk of becoming chronic in immunosuppressed patients. Most of the time they are asymptomatic, and there is a risk of severe acute hepatitis in pregnant women, acute-on-chronic failure in patients with baseline liver disease, and chronicity in immunosuppressed patients. HEV is characterized by a series of extrahepatic manifestations, including neurological ones (bilateral neuralgic amyotrophy and Guillain Barré syndrome) and renal ones. Diagnosis is based on molecular techniques in blood or feces. Persistence of viremia for at least 3 months defines the infection as chronic. Most cases of acute hepatitis E do not require specific treatment, although it is true that in cases of severe acute hepatitis or chronic hepatitis, medical treatment is chosen. In the case of chronicity, if clearance is not achieved after decreasing the immunosuppressive medication, ribavirin and pegylated interferon are considered the drugs of choice. As preventive tools, proper hygiene is recommended to avoid transmission, as well as refraining from eating raw/undercooked meat from pigs and the like..

**Keywords:** hepatitis E infection, hepatitis E, viral hepatitis.

## Introducción

El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus hepatotropo con una considerable morbi-mortalidad tanto en pacientes sanos como, sobre todo, en pacientes con cirrosis hepática de base. Se trata de un agente infeccioso que ha ido aumentando exponencialmente su incidencia en las últimas dos décadas, multiplicando por diez los casos mundiales notificados en tan solo 10 años (del 2005 al 2015) probablemente por la mejora de las técnicas diagnósticas así como la mayor sospecha de los clínicos hacia esta entidad patológica<sup>1</sup>. Tal es así, que en el año 2018 la sociedad científica publica, en el seno de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la primera guía clínica de consenso en el manejo de la infección por el virus de la hepatitis E permitiendo llevar a cabo una Medicina basada en la evidencia<sup>2</sup>. El objetivo del siguiente manuscrito es realizar una actualización detallada acerca de los principales aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos relacionado con la infección por el virus de la hepatitis E.

## Microbiología

El VHE es un RNA (ácido ribonucleico)-virus con un tamaño aproximado de 27-30 nm de diámetro que pertenece a la familia Hepeviridae con amplia capacidad infectiva en una gran variedad de seres vivos. Dentro de esta familia, las cepas infectivas en humanos se encuentran dentro del género Orthohepevirus (integrada en sí misma por cuatro especies etiquetadas de A-D). A su vez, la cepa humana pertenece a la especie A, que se subdivide en 8 genotipos diferentes<sup>3-5</sup>.

Hasta la fecha cinco genotipos han demostrado capacidad infectiva en el ser humano: genotipos 1-4 y 7.

Éste último solamente ha sido descrito como caso aislado de un paciente consumidor habitual de carne de camello<sup>6</sup>. Los genotipos 1 y 2 únicamente han desarrollado capacidad infectiva en humano sin objetivarse hasta la fecha infección en cualquier otro ser vivo. Por el contrario, los genotipos 3 y 4 son endémicos en los cerdos, jabalíes y otros ungulados salvajes, siendo más raro en roedores y mariscos; pudiendo causar, por tanto, infecciones zoonóticas en los humanos.

A pesar de que el virus de la hepatitis E es fundamentalmente un virus hepatotropo, se ha objetivado presencia del virus a otros niveles tisulares como el neuronal, renal y placentario<sup>7</sup>.

Por último, es importante llevar a cabo una diferenciación entre los genotipos 1-2 y los genotipos 3-4 ya que son dos enfermedades hepáticas diferentes englobadas bajo el término hepatitis E, con epidemiología e historias naturales distintas y clínica específica. Mientras los genotipos 1-2 se catalogan como hepatitis endémicas/epidémicas, siendo cepas de infección exclusivamente humana, la hepatitis E causada por los genotipos 3-4 obedece a casos esporádicos transmitidos al ser humano a través de vectores animales (zoonosis).

## Epidemiología y mecanismos de transmisión

### Genotipo 1 y 2

El descubrimiento de esta entidad se remonta a la década de los 50 y 70, en la India. A mediados de 1950 se originó un gran brote de hepatitis de etiología desconocida en Delhi. Más tarde, en 1978, la región de Cachemira experimentó otro brote similar; en ambos se notificó una importante mortalidad en pacientes embarazadas. A posteriori, de forma retrospectiva, se relacionaron tales eventos con la infección por el VHE<sup>8,9</sup>.

Las cepas de VHE genotipo 1 y 2 son patógenos obligatorios humanos y se transmiten vía feco-oral por consumo de aguas contaminadas. Si bien han sido descritos casos aislados de hepatitis E causada por dichas cepas, la norma es la presentación en forma de brotes en zonas en vías de desarrollo con un sistema sanitario frágil y, mayormente, en el contexto de una catástrofe natural y/o bélica. Hay un predominio de genotipo 1 en África y Asia, con mayor presencia del genotipo 2 en América central (México)<sup>10</sup>. En 2005 se estimó un total de 20 millones de infectados por VHE genotipo 1-2 en todo el mundo, con aproximadamente 3 millones de casos sintomáticos y 70.000 muertes anuales<sup>11</sup>.

Es importante reseñar que en algunos países la epidemiología está cambiando, produciéndose un viraje del genotipado, desde un predominio de genotipos 1-2 hacia los genotipos 3-4 (cepas zoonóticas), como por ejemplo China. Esto puede deberse a una mejora de las infraestructuras sanitarias y de saneamiento de aguas, lo que ha conllevado una presión ecológica negativa sobre los genotipos obligatorios humanos<sup>12</sup>.

### Genotipo 3 y 4

Según los últimos estudios de seroprevalencia realizados en Europa, se estima una incidencia por hepatitis E (genotipo 3-4) en aproximadamente 2 millones de casos nuevos por año. En los países desarrollados la mayoría de los casos corresponde a zoonosis adquiridas localmente, sin haber realizado viajes a zonas endémicas. Frecuentemente se comunican como casos aislados, no sujeto a brotes epidémicos. Hay descrita una numerosa lista de animales portadores del VHE. Sin embargo, aquellos con implicación real para la historia natural de la infección en humanos son mayormente los cerdos, jabalíes y ciervos<sup>13</sup>. Hay datos menos contrastados para roedores, camellos (relacionados con el genotipo 7) y mariscos<sup>6</sup>. El huésped primario del VHE es el cerdo, sin causar en él sintomatología alguna. La vía principal de contagio es la manipulación e ingesta de carne de estos animales, sobre todo, el consumo de carne poco cocinada o cruda<sup>14</sup>. Si bien ésta es la vía de transmisión principal, también se han publicado numerosos casos de transmisión debido al consumo de aguas no tratadas que han sido contaminadas previamente por el ganado porcino, o incluso, el consumo de mariscos, frutas o vegetales que hayan tenido contacto con estas aguas<sup>13,15</sup>.

Al margen de la transmisión zoonótica del VHE, existe también una transmisión iatrogénica a través de la transfusión de sangre o hemoderivados infectados, objetivada en Europa y Japón. En la mayoría de estos casos los receptores son asintomáticos. El problema radica en el alto riesgo de cronicidad en los supuestos dónde los pacientes transfundidos sean pacientes inmunodeprimidos<sup>16</sup>. Esto ha llevado a que varios países como Irlanda, Reino Unido, Francia, Holanda y Japón hayan incorporado el cribado universal de la hepatitis E mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en los productos de hemoderivados previo uso. En España tan solo las comunidades de Cataluña y Asturias han implantado este screening universal en sus Unidades de Hematología. Las vías de contagios se pueden ver resumidas en la siguiente tabla (TABLA 1).

En los últimos años se han establecido ciertas áreas geográficas europeas con una elevada incidencia definidas como "puntos calientes" (hot spots), éstas son: Francia<sup>17</sup>, Holanda<sup>18</sup>, Escocia<sup>19</sup>, Alemania<sup>20</sup>, Republica Checa<sup>21</sup>, Italia<sup>22</sup> y Polonia<sup>23</sup>. De hecho, la hepatitis E se ha convertido en la causa más frecuente de hepatitis aguda en algunos países como Escocia. Además durante el periodo 2014-15 se han notificado más casos de hepatitis aguda E que de hepatitis aguda B o A en Alemania, Reino Unido y Francia<sup>21</sup>.

### Manifestaciones clínicas y formas de presentación

El periodo de incubación de la infección es de 2-10 semanas en el contexto de los brotes epidémicos<sup>8</sup>, y de 4-5 semanas objetivado en voluntarios sanos en los que se inoculó el virus<sup>24</sup>. Respecto a las manifestaciones clínicas, se han dividido en infección aguda, fallo agudo sobre crónico (ACLF, Acute-On-Chronic liver failure), infección crónica y manifestaciones extrahepáticas.

Genotipos 1-2	Genotipos 3-4
Hepatitis epidémica/endémica	Hepatitis autóctona/esporádica
Transmisión feco-oral (mecanismo principal), consumo de aguas contaminadas	Consumo de carne de cerdo u otros (mecanismo principal)
Transmisión vertical (casos reportados)	Enfermedad laboral (toda la cadena alimenticia del ganado porcino)
Transmisión asociada a la transfusión de hemoderivados (casos reportados)	Consumo de aguas contaminadas, mariscos y vegetales-frutas
Contacto directo con sujetos infectados (casos reportados)	Transmisión a través de productos hemoderivados (bien conocida)
	Contacto directo con sujetos infectados (casos reportados)
	Transmisión sexual hombres que tienen sexo con hombres (datos contradictorios)
	Mecanismo de infección no conocido

**TABLA 1**  
VÍAS DE CONTAGIO.

### Infección aguda por virus de la hepatitis E

En general, la infección aguda VHE cursa de forma asintomática. Existe un porcentaje bajo de hepatitis aguda E sintomática (aproximadamente un 5%) con elevación de transaminasas, clínica de ictericia y síntomas inespecíficos como astenia, prurito y otros síntomas gastrointestinales<sup>25</sup>. Siguiendo las recomendaciones de la EASL, es importante estudiar el VHE en todos los casos de hepatitis aguda, así como, casos de descompensación en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica<sup>2</sup>.

Las cepas de VHE genotipo 1-2 producen casos de hepatitis aguda más severos que las cepas genotipo 3-4, siendo rara la evolución a fallo hepático agudo en estos dos últimos genotipos<sup>26</sup>. No obstante, en países desarrollados los genotipos 3-4 suelen afectar con proporción 3:1 a varones y con una mediana de edad de 63 años<sup>27</sup>, existiendo en esta población más riesgo de fallo hepático agudo grave.

El otro escenario a destacar es el caso de la infección aguda VHE en el seno del embarazo, siendo el genotipo 1 el más estudiado, donde representa una importante causa de morbimortalidad en las gestantes (sobre todo en el tercer trimestre) así como mayor riesgo de éxitus neonatal por transmisión materno-fetal. La mortalidad relacionada con la infección puede alcanzar hasta el 20% debido a eclampsia, complicación hemorrágica y al propio fallo hepático<sup>9</sup>. Recientemente ha sido publicado un estudio realizado en Namibia, sobre hepatitis aguda E en gestantes, genotipo 2, que

han arrojado unos resultados similares a los obtenidos en los estudios de la India con genotipo 1, uno de cada 5 pacientes gestantes con hepatitis E aguda fallece de causa hepática (20%)<sup>28</sup>.

Fallo hepático agudo sobre crónico

El VHE también puede ser responsable de un empeoramiento brusco de la función hepática en pacientes con hepatopatía subyacente con las consecuentes complicaciones (ascitis, encefalopatía y/o coagulopatía). Se ha asociado al ACLF causado por la infección aguda VHE una mortalidad de hasta el 70% en algunos estudios<sup>29,30</sup>, sobre todo, en caso de afectar a pacientes añosos en los que este cuadro clínico entraña una mayor severidad. Un importante estudio prospectivo realizado en Francia y Reino Unido, incluyó a 343 pacientes con enfermedad hepática descompensada observando que la causa de la descompensación en 11 pacientes fue el VHE, de los cuales 3 fallecieron por causa hepática<sup>31</sup>.

Infección crónica por virus de la hepatitis E

Los pacientes inmunocomprometidos pueden tener dificultad para el aclaramiento del VHE en caso de infección y, por tanto, tienen riesgo de adquirir una infección crónica por VHE. La infección crónica VHE ha sido descrita hasta la fecha exclusivamente con genotipo 3 ó 4<sup>32,33</sup>. Se consideró inicialmente infección crónica VHE cuando persistía la replicación del VHE más de 6 meses<sup>32</sup>, si bien, posteriormente y por consenso, se consideró el término cronicidad para aquellos casos en los que la replicación viral se mantenía al menos tres meses<sup>34</sup>.

La infección crónica VHE ha sido ampliamente estudiada en población trasplantada de órganos sólidos, siendo también descrita en situaciones de inmunosupresión por enfermedades hematológicas y pacientes trasplantados medulares, pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y/o pacientes con medicación inmunosupresora intensiva<sup>35</sup>. En caso de desarrollar síntomas estos son muy sutiles, detectándose la infección VHE mayormente a raíz de una alteración del perfil hepático. Por tanto, existe una fuerte recomendación a favor de investigar el VHE en todos los pacientes inmunocomprometidos con una alteración de las enzimas hepáticas<sup>2</sup>.

Uno de cada tres pacientes receptores de órganos sólidos infectados por VHE resuelve espontáneamente la infección mientras que 2/3 desarrollan una hepatitis crónica<sup>35</sup>. Las cepas VHE genotipo 3 experimentan un rápida progresión hacia fibrosis, cirrosis e incluso descompensación y muerte<sup>36</sup>. Llamativamente esta fibrosis puede regresar en caso de aclaramiento viral<sup>36</sup>.

A día de hoy, solamente un conteo bajo de linfocitos y el uso de tacrólimus en pacientes trasplantados de órganos sólidos y unas cifras < 200 linfocitos CD4+ en pacientes VIH, han sido identificados como factores predictivos de infección crónica por VHE<sup>35,37</sup>.

Manifestaciones extrahepáticas

Al margen de la afectación del hígado, que es la principal diana de este virus, se ha objetivado la presencia del VHE a otros niveles como tejido neuronal, renal y placentario<sup>7</sup>. Esto explicaría las manifestaciones extrahepáticas típicas de esta entidad que pueden objetivarse tanto en casos de infección aguda (inmunocompetentes) como de hepatitis crónica (inmunocomprometidos)<sup>38</sup> (TABLA 2).

Sistema	Síndrome
Neurológico	<b>Neurálgica amiotrofia</b> (típicamente afectación bilateral, enfermedad extendida del plexo braquial) <b>Síndrome de Guillain Barré</b> Encefalitis Neuritis vestibular Mononeuritis múltiple Parálisis de Bell Neuropatía periférica Miositis Miastenia gravis
Renal	<b>Glomerulonefritis membranoproliferativa</b> <b>Glomerulonefritis membranosa</b> Nefropatía IgA
Hematológico	<b>Inmunoglobulina monoclonal</b> <b>Trombocitopenia</b> Crioglobulinemia Anemia aplásica Anemia hemolítica
Digestivo	Pancreatitis aguda
Endocrinológico	Tiroiditis autoinmune
Esquelético	Artritis

**TABLA 2**  
MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS RELACIONADAS CON EL VHE.

Manifestaciones neurológicas

A día de hoy no se conoce si las manifestaciones neurológicas son consecuencias de una cascada inmunomediada o bien del efecto citopático per se del VHE. Lo que está claro es que hay evidencia científica sobre la avidez de este virus por células de la glía y su capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica<sup>39,40</sup>.

Se han descrito manifestaciones neurológicas en varios genotipos diferentes (con predominio de genotipo 3) y predominantemente (90%) en pacientes inmunocompetentes (relacionados con la infección aguda VHE)<sup>41</sup>. Existe un

importante número de casos y series de casos publicados relacionando la infección por VHE con manifestaciones neurológicas (meningoencefalitis, mononeuritis, miositis, parálisis de Bell, neuritis vestibular, etc), destacándose dos entidades sobre el resto: la amiotrofia neurálgica (AN) y el síndrome de Guillain Barré (SGB). La primera entidad, AN, es una aparición súbita de dolor en miembros superiores acompañado de una debilidad y atrofia posterior. La segunda, SGB, se trata de un trastorno inmunológico en el que se lleva a cabo una reacción contra el sistema nervioso periférico ocasionando, típicamente, una polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda. Hay estudios que determinan que hasta un 10.6% de las AN diagnosticadas están relacionadas con el VHE<sup>42</sup>. Además, los casos de AN relacionados con la infección por VHE desarrollan un fenotipo diferente al resto de casos de AN, con un comportamiento bilateral y un daño más extenso del plexo braquial<sup>43</sup>. Respecto al SGB, aquellos relacionados con el VHE presentan un cuadro clínico indistinguible del resto de etiologías, estimándose que hasta un 8% de los pacientes con SGB son diagnosticados de una infección por VHE<sup>44</sup>.

Por tanto, se recomienda solicitar una prueba diagnóstica de VHE en casos de AN y SGB independientemente del perfil hepático; siendo esta recomendación extensible a casos de mielitis y encefalitis<sup>2</sup>.

#### **Manifestaciones renales**

Se han descrito casos de glomerulonefritis membranoproliferativa asociados o no a crioglobulinemia, y casos de glomerulonefritis membranosa tanto en pacientes inmunocompetentes (genotipo 1 y 3) como, más frecuentemente, en pacientes inmunodeprimidos (genotipo 3). La función renal y la proteinuria mejoran con el aclaramiento del virus<sup>45-48</sup>. Se recomienda investigar la existencia de proteinuria en los pacientes con infección por VHE y se debe considerar la realización de una biopsia renal en caso de aparición de proteinuria de novo en pacientes con infección aguda o crónica por VHE. Estaría indicado el tratamiento antiviral en caso de infecciones VHE asociadas a una enfermedad glomerular renal<sup>2</sup>.

#### **Manifestaciones pancreáticas**

Se han publicado casos de pancreatitis agudas leves relacionadas con hepatitis agudas E genotipo 1. No se han objetivado en los genotipos 3-4<sup>49</sup>.

#### **Manifestaciones hematológicas**

Se han comunicado múltiples alteraciones tanto de la serie plaquetaria (trombocitopenia severa ligada al genotipo 1 y 3) como de la serie roja (anemia hemolítica, anemia aplásica, etc). Una elevación monoclonal de inmunoglobulina ha sido documentada hasta en un 25% de algunas series (asociada al genotipo 3) y no parece tener relevancia clínica<sup>50-52</sup>.

La crioglobulinemia se ha objetivado en pacientes con infección crónica VHE, y tiene la peculiaridad de revertir tras el tratamiento antiviral<sup>48</sup>.

#### **Otras manifestaciones**

Se han descrito, entre otras manifestaciones, miocarditis, tiroiditis y púrpura de Schönlein-Henoch; sin una clara relación causal establecida<sup>2</sup>.

En **TABLA 2** aparecen subrayadas las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes.

#### **Diagnóstico**

##### Diagnóstico de laboratorio

El periodo de incubación del VHE es de 15-60 días. A partir de las tres semanas ya podemos detectar VHE en sangre y/o heces, manteniéndose la viremia hasta 3-6 semanas. Se pueden detectar partículas virales en heces hasta unas 6 semanas del inicio de la infección. Tras un periodo pre-sintomático donde solo encontraríamos viremia VHE, se inicia la alteración del perfil hepático con predominio de Alanina-aminotransferasa (ALT), posteriormente se eleva la IgM anti-VHE y, en último lugar, la IgG anti-VHE<sup>2</sup>.

La IgM anti-VHE suele estar presente un periodo corto (no superior a 4 meses, si bien está descrito la persistencia más allá de un año)<sup>53</sup>. La IgG anti-VHE si perdura más en el tiempo. Se ha sugerido que títulos inferiores a 7 U/mL son insuficientes para prevenir una supuesta nueva infección aguda o crónica VHE<sup>54</sup>.

##### Diagnóstico serológico

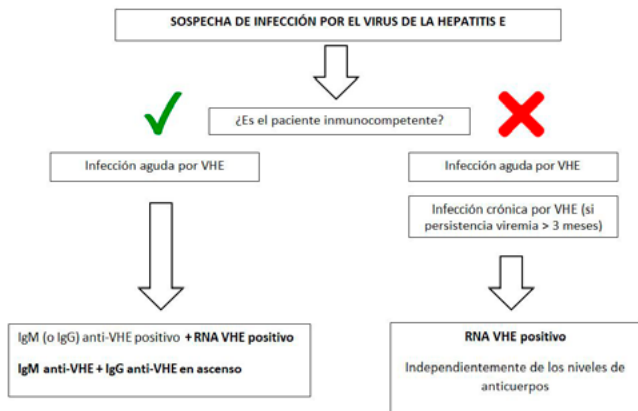
Normalmente se suele hacer inmunoanálisis enzimático para detectar anticuerpos, quedando las técnicas de inmunoblots como métodos confirmatorios en casos de dudas. Se puede diagnosticar una infección aguda VHE por la presencia de IgM anti-VHE, IgG anti-VHE o ambos, siempre y cuando se acompañen de una técnica molecular positiva. El único escenario donde podríamos hacer un diagnóstico de infección VHE aguda en ausencia de viremia positiva sería IgM anti-VHE positivo con títulos de IgG anti-VHE en ascenso mantenido, en aquellos centros donde no haya disponibilidad de diagnóstico molecular. La enfermedad pasada viene determinada por la positividad de IgG anti-VHE en ausencia de otros parámetros moleculares-serológicos elevados (IgM anti-VHE/RNA VHE)<sup>2</sup>. Hay que destacar los falsos positivos en casos de reacciones cruzadas en otras infecciones virales (como infección por virus del Epstein Barr) y en casos de hepatitis autoinmune.

##### Diagnóstico molecular

La prueba prínceps para el diagnóstico de infección por VHE es la detección de RNA VHE tanto en sangre como en heces (en los centros que lo dispongan). En pacientes inmunodeprimidos con infección crónica VHE los anticuerpos son normalmente indetectables, por tanto, en este contexto solo un RNA VHE positivo es criterio diagnóstico de infección crónica VHE. Además en estos casos, las técnicas moleculares son las que se utilizan para la monitorización de la infección

durante el tratamiento antiviral o retirada de fármacos inmunosupresores. Ante las numerosas técnicas moleculares existentes, la Organización Mundial de la Salud desarrolló unas medidas estándar para unificar el diagnóstico de infección por VHE a nivel mundial, gestionado todo ello por un panel de expertos en la materia<sup>55</sup>. La sensibilidad puede ser menor a 10 UI/mL. No obstante, debido a polimorfismos genéticos existen falsos negativos en las técnicas moleculares<sup>2</sup>. Reseñar que este tipo de pruebas son las únicas válidas para el screening de VHE en los hemoderivados<sup>2</sup> (FIGURA 1).

Figura 1. Diagnóstico de la infección por VHE



**FIGURA 1**

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VHE.

Diagnóstico antigénico

El diagnóstico antigénico es útil para detectar la infección aguda y crónica por VHE, si bien en la práctica clínica ha quedado relegado a un segundo plano por las técnicas moleculares. Es cierto que las técnicas antiguas eran menos sensibles que las técnicas moleculares pero las más novedosas traen consigo unos dinteles de sensibilidad mejorados. Los niveles de antígenos son menores en los casos de infección aguda que en los casos de infección crónica y se debe conocer que pueden permanecer detectables hasta meses tras el aclaramiento inducido por ribavirina<sup>56</sup>.

Diagnóstico inmunohistoquímico

No se usa de rutina pero una inmunohistoquímica positiva para la proteína ORF2 en la biopsia hepática es diagnóstico de hepatitis E<sup>57</sup>.

Es importante investigar el VHE en todos los casos de hepatitis aguda o crónica, haciendo especial hincapié en el diagnóstico diferencial en los casos sospechosos de Drug-induced Liver Injury (DILI). En un estudio realizado en nuestro medio (Andalucía, Málaga), analizando 265 pacientes con sospecha inicial de DILI, se objetivó una seroprevalencia (IgG anti-VHE positivo) del 22-37% y una presencia de IgM anti-VHE en el 7% de los pacientes con daño hepático agudo, lo que pone de manifiesto la necesidad imperiosa de indagar en

la búsqueda del VHE, todavía más, en casos sospechosos de DILI<sup>58</sup>.

**Tratamiento**

Tratamiento de la infección aguda VHE y ACLF por VHE

La inmensa mayoría de casos de hepatitis E agudas no requieren tratamiento y la enfermedad se autolimita aclarando la viremia espontáneamente. Es importante monitorizar al paciente con aminotransferasas, bilirrubina y parámetros de la coagulación periódicamente hasta el aclaramiento viral<sup>2</sup>. No obstante, es cierto que hay más riesgo de mortalidad en embarazadas (sobre todo, en el tercer trimestre), pacientes con enfermedad hepática de base y pacientes añosos. Hasta la fecha no hay fármacos específicos aprobados para este tratamiento, pero hay casos publicados en la literatura sobre el uso de ribavirina en contexto de fallo hepático agudo y ACLF por VHE (genotipo 1 y 3), obteniendo una rápida normalización de las enzimas hepáticas y acelerando el aclaramiento de la viremia<sup>59</sup>. No hay ensayos clínicos y existe una gran variabilidad de dosis y duración del tratamiento<sup>60</sup>. También hay datos muy pobres del uso de corticoides en casos de hepatitis fulminante<sup>32</sup>.

El problema principal radica en las pacientes embarazadas con hepatitis aguda E de presentación grave, debido a que ribavirina se considera un fármaco teratogénico según la FDA y, por tanto, no debería usarse en este escenario. Sin embargo hay algunos autores que describen el uso de ribavirina en embarazadas con hepatitis C sin objetivar teratogenicidad<sup>61</sup>. Por tanto, alegan que la ribavirina podría ser sugerida para casos de presentación grave de hepatitis E en embarazadas en el 3er trimestre (dado que la organogénesis fetal está más consolidada) considerando la severidad de la hepatitis E en este periodo concreto y siempre individualizando los casos<sup>62</sup>. Dado la experiencia con la hepatitis C y revisando la literatura exhaustivamente no hay evidencia suficiente para utilizar ribavirina en embarazadas en la actualidad. En casos de hepatitis fulminante se debe considerar precozmente el trasplante hepático. El cese del embarazo no está recomendando<sup>63</sup>.

Tratamiento de la infección crónica VHE

Lo primero que debemos plantear en pacientes diagnosticados de infección crónica por VHE es disminuir la dosis de la medicación inmunosupresora, consiguiendo así que hasta 1/3 de los pacientes con infección crónica alcancen el aclaramiento<sup>35,36</sup>. En caso de no alcanzar el aclaramiento, el segundo escalón terapéutico consistiría en iniciar tratamiento con ribavirina a dosis no establecidas entre 600-1200mg/día durante 3 meses. Esto no está basado en ningún estudio controlado con placebo, sino en múltiples casos y serie de casos publicados en la literatura<sup>64</sup>. Entre los efectos secundarios cabría destacar el riesgo de anemia dosis-dependiente, tos seca y manifestaciones cutáneas. Además es primordial ajustar la dosis de ribavirina a la función renal del paciente y cifras de hemoglobina del mismo<sup>65</sup>. Aquellos

pacientes que tras 12 semanas de tratamiento, mantengan viremia detectable o RNA presente en heces, deberían recibir otros 3 meses de tratamiento<sup>2</sup>. Aquellos que tras una respuesta inicial, experimenten una recaída deberán realizar un nuevo ciclo con ribavirina durante 6 meses con las mismas dosis anteriormente descritas.

Por último, como opción final para no respondedores, el interferón  $\alpha$  pegilado durante tres meses ha resultado útil para obtener la respuesta viral sostenida. En caso de pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, excluyendo al trasplante hepático, el interferón estaría contraindicado dado el alto riesgo de rechazo agudo<sup>66</sup> (FIGURA 2).

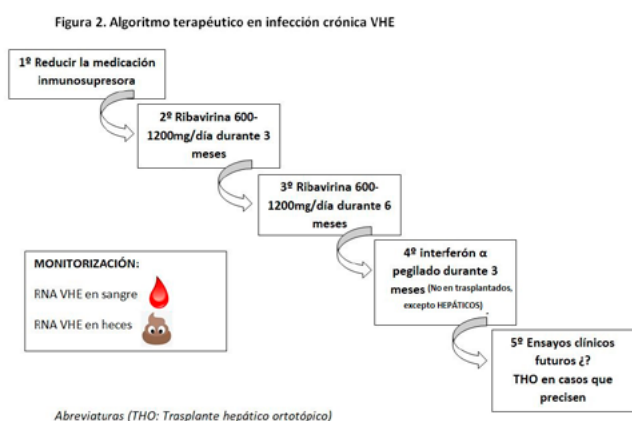


FIGURA 2

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS RELACIONADAS CON EL VHE.

### Tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas

No está estandarizado. El uso de ribavirina o inmunosupresores (como los corticoides) depende de cada manifestación extrahepática concreta, siempre individualizando los casos y consensuando con otros facultativos del área médica pertinente<sup>62</sup>.

### Nuevas terapias

Los tratamientos utilizados actualmente no están basados en ensayos clínicos aleatorizados sino en casos reportados. Además, existen dos escenarios que obligan a la búsqueda de nuevas terapias: la paciente embarazada con una hepatitis aguda E grave (ribavirina de entrada estaría contraindicada) y el paciente receptor de trasplante de órganos sólidos inmunodeprimido con hepatitis E crónica, no respondedor a ribavirina, que no pueda recibir interferón pegilado (todos los trasplantados no hepáticos).

Entre las nuevas opciones terapéuticas cabe nombrar a sofosbuvir, ampliamente usado en la hepatitis C, que ha demostrado alguna actividad in vitro contra la replicación del VHE genotipo 3 pero dicha eficacia no se ha hecho patente a día de hoy in vivo<sup>67, 68</sup>. El ácido micofenólico inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, bloqueando de este modo la replicación del VHE. La combinación de ácido micofenólico

y ribavirina parece otorgar una mayor capacidad de frenar la replicación del VHE<sup>69</sup>. Por último, nombrar a las sales de Zinc que han demostrado bloquear la replicación del VHE genotipo 1 y 3, inhibiendo la actividad de la RNA polimerasa in vitro y que augura resultados prometedores a corto plazo<sup>70</sup>.

### **Prevención**

Dado que se ha evidenciado la relación entre carne de cerdo, jabalí y ciervos (y similares) poco cocinada o cruda y la transmisión del VHE<sup>13,15</sup>, aquellos pacientes con riesgo de hepatitis aguda grave, ACLF y/o hepatitis crónica por el VHE deben evitar consumir este tipo de alimentos en tales condiciones. Algo similar ocurre con los mariscos, también se recomienda evitar estos alimentos en población de riesgo<sup>2</sup>.

Como el virus se elimina en grandes cantidades por las heces, se recomienda medidas higiénicas estrictas para evitar contagios en medios hospitalarios o relacionados con cuidados sanitarios<sup>2</sup>.

En 2011 se aprobó el uso de una vacuna contra el VHE en China basada en la proteína ORF2 derivada de VHE genotipo 1, que prevenía episodios de hepatitis sintomática con una eficacia del 97%. Si bien la vacuna resultó segura en pacientes gestantes, no fue testada en pacientes con enfermedad hepática basal ni pacientes inmunodeprimidos., estando disponible exclusivamente en China<sup>72</sup>.

### **Conclusiones**

El virus de la hepatitis E es una causa de daño hepático agudo o crónico, no infrecuente, de distribución geográfica universal y con una importante morbimortalidad, sobre todo, en poblaciones específicas (pacientes con hepatopatía crónica de base, inmunodeprimidos o embarazadas). Tiene característicamente una serie de manifestaciones extrahepáticas (sobre todo neurológicas y renales) que nos ayudan en su diagnóstico. Tenemos opciones terapéuticas disponibles, si bien es el campo con menos evidencia científica (ausencia de ensayos clínicos bien diseñados) y con más margen de mejora en el futuro. Además disponemos de una serie de medidas preventivas muy eficaces para evitar la transmisión o infección del VHE.

### **Bibliografía**

1. European Centre for Disease Prevention and Control. *Hepatitis E in the EU/EEA, 2005–2015*. Stockholm: ECDC; 2017.
2. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, et al (European Association for the Study of the Liver). *EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection*. *J Hepatol*. 2018; 68 (6): 1256-1271.
3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. *Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route*. *Intervirology* 1983;20:23–31.

4. Smith DB, Simmonds P, et al. International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 2014;95:2223–2232.
5. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S, et al. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. *J Gen Virol* 2017;98:2645–2646.
6. Lee GH, Tan BH, Teo EC, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016;150:355–357, e353.
7. Pischke S, Hartl J, Pas SD, et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol* 2017;66: 1082–1095.
8. Vishwanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955–56), a critical study: epidemiology. *Indian J Med Res*, 45 (1957), pp. 49–58.
9. Naidu SS, Viswanathan R. Infectious hepatitis in pregnancy during Delhi epidemic. *Indian J Med Res* 1957;45:71–76.
10. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477–2488.
11. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012;55:988–997.
12. Ren X, Wu P, Wang L, Geng M, Zeng L, Zhang J, et al. Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E viruses in China, 1990–2014. *Emerg Infect Dis* 2017;23:276–279.
13. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:116–138.
14. Berto A, Martelli F, Grierson S, Banks M. Hepatitis E virus in pork food chain, United Kingdom, 2009–2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1358–1360.
15. Terio V, Bottaro M, Pavoni E, et al. Occurrence of hepatitis A and E and norovirus GI and GII in ready-to-eat vegetables in Italy. *Int J Food Microbiol* 2017;249:61–65.
16. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014;384: 1766–1773).
17. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016;63:1145–1154.
18. Zaaijer HL. No artifact, hepatitis E is emerging. *Hepatology* 2015; 62: 654.
19. Thom K, Gilhooly P, McGowan K, et al. Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill*.2018;23(12):pii=17-00174.
20. Muller B, Koch H, Pichl L. PCR-Screening of blood donations for hepatitis E with the cobas HEV test performed on the new Roche cobas 8800 platform in minipools of 6. *Transfus Med Hemother* 2015;42:1–66.
21. Adlhoc C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol* 2016;82:9–16.
22. Lucarelli C, Spada E, Taliani G, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Euro Surveill* 2016;21.
23. Bura M, Łagiedo M, Michalak M, et al. Hepatitis E virus IgG seroprevalence in HIV patients and blood donors, west-central Poland. *Int J Infect Dis* 2017; 61: 20–22.
24. Chauhan A, JameelS, Dilawari JB, et al. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet*, 341 (1993), pp. 149–150.
25. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, et al. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J Clin Med* 2020; 9.
26. Pischke S, Wedemeyer H. Hepatitis E virus infection: multiple faces of an underestimated problem. *J Hepatol* 2013; 58: 1045–1046.
27. Dalton HR, Stableforth W, Thuraiajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:784–790.
28. Heemelaar S, Hangula AL, Chipeio ML, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancies complicated by acute hepatitis E and the impact of HIV status: a cross-sectional Study in Namibia. *Liver International* 2022; 42:50–58.
29. Péron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007; 14: 298–303.
30. Kumar A, Saraswat VA. Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 225–230.
31. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:574–581.
32. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezanni L, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811–817.
33. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidneypancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1744–1748.
34. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008;358:859–860.
35. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011;140:1481–1489.
36. Kamar N, Abravanel F, Selves J, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:353–360.



37. Dalton HR, Bendall R, Keane F, et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009;361:1025–1027.
38. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011;17:173–179.
39. Drave SA, Debing Y, Walter S, et al. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat* 2016; 23: 512–521.
40. Shi R, Soomro MH, She R, et al. Evidence of Hepatitis E virus breaking through the blood-brain barrier and replicating in the central nervous system. *J Viral Hepat* 2016; 23: 930–939.
41. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, McLean BN, Cintas P, Bendall RP, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016;12:77–85.
42. Van Eijk JJ, Madden RG, van der Eijk AA, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:498–503.
43. Van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology* 2017;89(9):909–991.
44. Stevens O, Claeys KG, Poesen K, et al. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. *JAMA Neurol* 2017;74:26–33.
45. Ali G, Kumar M, Bali S, et al. Hepatitis E associated immune thrombocytopenia and membranous glomerulonephritis. *Indian J Nephrol* 2001;11:70–72.
46. Taton B, Moreau K, Lepreux S, et al. Hepatitis E virus infection as a new probable cause of de novo membranous nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15:E211–E215.
47. Del Bello A, Guilbeau-Frugier C, Josse AG, et al. Successful treatment of hepatitis E virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis with ribavirin. *Transpl Infect Dis* 2015;17:279–283.
48. Guinault D, Ribes D, Delas A, et al. Hepatitis E virus-induced cryoglobulinemic glomerulonephritis in a non-immunocompromised person. *Am J Kidney Dis* 2016;67:660–663.
49. Deniel C, Coton T, Brardjanian S, et al. Acute pancreatitis: a rare complication of acute hepatitis E. *J Clin Virol* 2011;51:202–204.
50. Colson P, Payraudeau E, Leonnet C, et al. Severe thrombocytopenia associated with acute hepatitis E virus infection. *J Clin Microbiol* 2008;46:2450–2452.
51. Mishra P, Mahapatra M, Kumar R, et al. Autoimmune hemolytic anemia and erythroid hypoplasia associated with hepatitis E. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:195–196.
52. Shah SA, Lal A, Idrees M, et al. Hepatitis E virus-associated aplastic anaemia: the first case of its kind. *J Clin Virol* 2012;54:96–97.
53. Huang S, Zhang X, Jiang H, et al. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One*, 2010; 5:e13560.
54. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *J Infect Dis* 2014; 209: 1900–1906.
55. Baylis SA, Blumel J, Mizusawa S, et al. World Health Organization International Standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. *Emerg Infect Dis* 2013;19:729–735.
56. Behrendt P, Bremer B, Todt D, et al. Hepatitis E virus (HEV) ORF2 antigen levels differentiate between acute and chronic HEV infection. *J Infect Dis* 2016;214:361–368.
57. Lenggenhager D, Gouttenoire J, Malehmir M, et al. Visualization of hepatitis E virus RNA and proteins in the human liver. *J Hepatol* 2017;215: 1197–1206.
58. Sanabria-Cabrera J, Sanjuán-Jiménez R, Clavijo E, et al (Spanish DILI Registry). Incidence and prevalence of acute hepatitis E virus infection in patients with suspected Drug-Induced Liver Injury in the Spanish DILI Registry. *Liver Int.* 2021, 41(7): 1523-1531.
59. Peron JM, Dalton HR, Izopet J, Kamar N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol* 2011;54:1323–1324, [Author reply 1324–1325].
60. Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013; 33: 722–726.
61. Sinclair SM, Jones JK, Miller RK, et al. The Ribavirin Pregnancy Registry: An Interim Analysis of Potential Teratogenicity at the Mid-Point of Enrollment. *Drug Saf* 2017; 40: 1205–1218.
62. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations and treatment. *World J Gastroenterol* 2020 7; 26(37): 5543–5560.
63. Kar P, Sengupta A. A guide to the management of hepatitis E infection during pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 205–211.
64. Kamar N, Mallet V, Izopet J. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *N Engl J Med* 2014;370: 2447–2448.
65. Kamar N, Chatelut E, Manolis E, et al. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function. *Am J Kidney Dis* 2004;43:140–146.
66. Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, et al. Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2792–2795.
67. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology* 2016;150:82–85.e4.
68. Wang W, Hakim MS, Nair VP, et al. Distinct antiviral potency of sofosbuvir against hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 2016;151:1251–1253.
69. Wang Y, Zhou X, Debing Y, et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology* 2014;146:1775–1783.

70. Kaushik N, Subramani C, Anang S, et al. Zinc salts block hepatitis E virus replication by inhibiting the activity of viral RNA-dependent RNA polymerase. *J Virol* 2017;91:e00754–17.

71. Anang S, Kaushik N, Surjit M. Recent advances towards the development of a potent anti viral against the hepatitis E virus. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6(3):310–316.

72. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a largescale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895–902.