



Editorial

Hepatitis E: una enfermedad viral emergente

Hepatitis E: An emerging viral disease

Vicente Soriano* y Pablo Barreiro

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, España

Las hepatitis víricas se clasifican en agudas y crónicas. Todos los virus de las hepatitis, del A al E, pueden producir hepatitis agudas autolimitadas, con un espectro que va desde formas asintomáticas hasta hepatitis fulminantes. Por otro lado, hasta hace poco se creía que solo los pacientes con infección por los virus B, C y D podían evolucionar a la cronicidad y, eventualmente, desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma. Sin embargo, en el último lustro se ha sumado el virus de la hepatitis E (VHE) al listado de agentes de hepatitis crónicas, tras el inesperado reconocimiento de los primeros casos en inmunodeprimidos^{1,2}. Este hallazgo ha despertado un gran interés por el VHE, con una profusión masiva de información epidemiológica, clínica, diagnóstica y terapéutica. A continuación resumimos los avances más destacables y señalamos las implicaciones médicas principales, que se derivan del nuevo acervo de conocimientos sobre el VHE.

El VHE es un virus de pequeño tamaño, sin envoltura y con un genoma constituido por una molécula de ARN de 7.200 nucleótidos. El genoma completo fue secuenciado por primera vez en 1991^{3,4}. Contiene 3 regiones codificantes, la primera para la polimerasa, la segunda para la cápside, y la tercera para una fosfoproteína. Del mismo modo que otros virus ARN, como el VIH y el virus de la hepatitis C⁵, la polimerasa del VHE no tiene capacidad correctora de errores, de modo que la replicación del virus está asociada a una elevada tasa de mutación, y la población viral muestra una amplia variabilidad genética⁶. Se han descrito 4 genotipos del VHE en humanos, con diferencias nucleotídicas superiores al 20% entre ellos⁷. Sin embargo, las pruebas serológicas de detección de anticuerpos muestran que hay un solo serotipo^{8,9}.

Se han aislado virus próximos al VHE en aves y en diferentes mamíferos domésticos, como cerdos y conejos, además de diversos animales salvajes, lo que evidencia que la hepatitis E en humanos es una zoonosis¹⁰⁻¹². En los países desarrollados, el consumo de productos porcinos poco cocinados se ha asociado a brotes de hepatitis E, preferentemente por el genotipo 3^{13,14}.

El VHE es la causa más frecuente de hepatitis aguda E en el mundo¹⁵. Se trata de un proceso a menudo asintomático, aunque puede ocasionar citolisis hepática e ictericia en unos pocos casos, e incluso hepatitis fulminante. Esta última eventualidad es más

frecuente en mujeres gestantes^{16,17}. El genotipo 1 (Asia y África) y, en menos ocasiones, el genotipo 2 (África y México) del VHE son los agentes etiológicos en la mayoría de los casos. Estas variantes del VHE se transmiten preferentemente por vía enterofecal, como el virus de la hepatitis A, a partir de aguas o alimentos contaminados, en países asiáticos, africanos o centro-sudamericanos con pobres condiciones higiénico-sanitarias. A menudo ocasionan brotes epidémicos, preferentemente en las estaciones lluviosas¹⁸. En países occidentales puede diagnosticarse en viajeros que regresan de zonas endémicas¹⁹. El índice de sospecha debe ser alto, puesto que ocasionalmente la hepatitis aguda E ha sido confundida con hepatotoxicidad medicamentosa en sujetos que recibían fármacos por cualquier otra razón²⁰. Además, en pacientes con hepatopatía crónica de otra etiología, la superinfección por VHE puede producir exacerbaciones de las transaminasas y descompensación hepática, un fenómeno conocido como *acute on chronic hepatitis*^{21,22}.

Junto a las manifestaciones propias de una hepatitis aguda, como astenia, náuseas, febrícula e ictericia, algunos pacientes con hepatitis aguda E pueden desarrollar manifestaciones extrahepáticas, especialmente complicaciones neurológicas (por ejemplo, polirradiculopatías, neuritis y síndrome de Guillain-Barré)^{23,24}, glomerulonefritis, pancreatitis y alteraciones hematológicas (por ejemplo, trombocitopenia y anemia aplásica)²⁵.

Recientemente se ha identificado el genotipo 3 (Europa y Norteamérica) del VHE y, más rara vez, el genotipo 4 (Japón) en pacientes inmunodeprimidos con hepatitis crónica de etiología indeterminada. Se trata especialmente de receptores de trasplantes de órgano sólido, como hígado, corazón o riñones²⁶⁻²⁸, o pacientes con neoplasias hematológicas²⁹. En menos ocasiones se ha descrito la infección crónica por VHE G3 en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave³⁰⁻³², aunque generalmente se trata de casos esporádicos³³. Esta segunda forma de presentación de la hepatitis E, no epidémica y en países desarrollados, se ha asociado a la ingesta de productos poco cocinados de animales infectados³⁴, en ausencia de transmisión entre humanos. Es característica la evolución rápida a cirrosis y sus complicaciones^{35,36}.

Otra forma de presentación clínica de la hepatitis crónica E en países desarrollados se ha descrito en sujetos con elevación persistente o intermitente de las transaminasas de causa incierta³⁷. Esta eventualidad es importante porque muchos de estos pacientes eran diagnosticados por exclusión de esteatohepatitis, a la que

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: vsoriano@dragonet.es (V. Soriano).

puede superponerse la hepatitis E. Sin embargo, como hemos dicho, la progresión a cirrosis es más rápida en la hepatitis crónica E, y, por otro lado, como veremos más adelante, puede beneficiarse de un tratamiento antiviral eficaz.

El diagnóstico de la hepatitis E se realiza por la demostración de anticuerpos frente al antígeno de la cápside del VHE. Las inmunoglobulinas IgG reflejan exposición antigua, aunque sus títulos se reducen tras pocos años, de modo que no parecen conferir inmunidad protectora de por vida, habiéndose descrito reinfecciones³⁸. La presencia de IgM anti-VHE acompaña a la infección aguda. Estos anticuerpos desaparecen tras 3-6 meses de la exposición inicial⁸. La sensibilidad y especificidad de las pruebas actuales de ELISA para la detección de IgG anti-VHE es satisfactoria, aunque se han descrito falsos negativos, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, que no elicitaban una respuesta humoral adecuada⁸. Como sucede con otras infecciones víricas, la detección cualitativa y la cuantificación en suero/plasma y/o en heces del ARN del VHE constituye el mejor marcador de replicación viral³⁹.

La prevención de la hepatitis E en zonas endémicas preferentemente consiste en evitar en lo posible la exposición a aguas contaminadas. En los países desarrollados, evitar la ingesta de productos cárnicos poco cocinados puede reducir el riesgo de contagio. Por ser un virus sin envoltura, los procedimientos estándar de descontaminación de hemoderivados, utilizando disolventes o calentamiento, no eliminan las partículas infecciosas⁴⁰. De este modo, se han descrito casos de hepatitis E postransfusional⁴¹⁻⁴³. Aunque por el momento no es obligatorio el cribado de las donaciones de sangre para VHE, es muy probable que pronto se recomiende la exclusión del ARN del VHE en los bancos de sangre⁴³.

Se han desarrollado vacunas frente al VHE, que elicitaban grados de protección significativos; 2 producidas con antígenos recombinantes han completando su desarrollo clínico⁴⁴. Una vacuna frente al VHE ha sido recientemente aprobada en China. Aunque por el momento no está comercializada en los países desarrollados, es probable que pueda aconsejarse en un futuro próximo a las personas que viajan a zonas endémicas⁴⁵.

La hepatitis aguda E no debe tratarse con antivirales si es asintomática o paucisintomática. En los casos graves o de hepatitis fulminante, puede considerarse la administración de ribavirina. La hepatitis crónica E de los trasplantados puede resolverse disminuyendo y/o modificando los inmunosupresores⁴⁶. De forma similar, puede curarse al suspenderse la quimioterapia en los pacientes neoplásicos. Si esto no es posible o no funciona, la administración de ribavirina con o sin interferón pegilado puede eliminar la infección por VHE. Aunque la experiencia es limitada, se han descrito tasas de curación elevadas con ribavirina en monoterapia o junto a peginterferón durante 3-6 meses^{27,47-50}. En nuestra experiencia¹⁴, la respuesta virológica a ribavirina oral durante 3 meses suele ser buena, pero puede haber recidivas tras suspender el tratamiento. En un paciente fue necesario un segundo ciclo terapéutico, esta vez con peginterferón, para curar definitivamente la hepatitis crónica E.

En conclusión, la infección por el VHE ha pasado de ser considerada una enfermedad autolimitada que ocasiona brotes de hepatitis aguda en el Tercer Mundo, a ser una zoonosis pandémica que puede ser causa de hepatitis crónica en pacientes inmunodeprimidos, como son los trasplantados, neoplásicos y los infectados por VIH⁵¹. Además, debe descartarse en sujetos con elevación persistente de las transaminasas de etiología incierta y en casos de hepatitis aguda idiopática (o presuntamente iatrogénica). El cribado del ARN del VHE en los bancos de sangre puede reducir el riesgo de infección postransfusional. Se han descrito tasas de curación elevadas de la hepatitis crónica E con la administración de ribavirina, con o sin interferón pegilado.

Bibliografía

1. Kamar N, Selves J, Mansuy J, Guezani L, Peron J, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358:811-7.
2. Pas S, de Man R, Mulders C, Balk A, van Hal P, Weimar W, et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:869-72.
3. Reyes G, Purdy M, Kim J. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1990;247:1335-9.
4. Tam A, Smith M, Guerra M, Huang C, Bradley D, Fry K, et al. Hepatitis E virus (HEV): Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 1991;185:120-31.
5. Soriano V, Perelson A, Zoulim F. Why are there different dynamics in the selection of drug resistance in HIV and hepatitis B and C viruses. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1-4.
6. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res*. 2007;127:216-28.
7. Smith D, Purdy M, Simmonds P. Genetic variability and the classification of hepatitis E virus. *J Virol*. 2013;87:4161-9.
8. Drobeniuc J, Meng J, Reuter G, Greene-Montfort T, Khudyakova N, Dimitrova Z, et al. Serologic assays to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: Pangenotypic evaluation of performances. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e24-7.
9. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011;161:84-92.
10. Berto A, Backer J, Mesquita J, Nascimento M, Banks M, Martelli F, et al. Prevalence and transmission of hepatitis E virus in domestic swine populations in different European countries. *BMC Res Notes*. 2012;5:190-5.
11. Lack J, Volk K, van den Bussche R. Hepatitis E virus genotype 3 in wild rats, United States. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1268-73.
12. Izopet J, Dubois M, Bertagnoli S, Lhomme S, Marchandeu S, Boucher S, et al. Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1274-81.
13. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1361-4.
14. Neukam K, Barreiro P, Macias J, Avellon A, Cifuentes C, Martin-Carbonero L, et al. Chronic hepatitis E in HIV patients: Rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis*. 2013;57:465-8.
15. Hoofnagle J, Nelson K, Purcell R. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367:1237-44.
16. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma J, Murthy N. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85:240-4.
17. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata M. Hepatitis E and pregnancy: Understanding the pathogenesis. *Liver Int*. 2008;28:1190-9.
18. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1484-93.
19. Torresi J, Johnson D. Hepatitis A and E infection in international travellers. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13:248-55.
20. Davern T, Chalasani N, Fontana R, Hayashi P, Protiva P, Kleiner D, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011;141:1665-72.
21. Dalton H. Hepatitis E and decompensated chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:430-2.
22. Riveiro-Barciela M, Rodríguez-Frías F, Buti M. Hepatitis E virus: New faces of an old infection. *Ann Hepatol*. 2013;12:861-70.
23. Kamar N, Izopet J, Cintas P. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney transplant patient with chronic hepatitis. *Am J Transplant*. 2010;10:1321-4.
24. Kamar N, Bendall R, Peron J, Prudhomme L, Mansuy J, Rostaing L, et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:173-9.
25. Shah S, Lal A, Idrees M, Hussain A, Jeet C, Malik F, et al. Hepatitis E virus-associated aplastic anemia: The first case of its kind. *J Clin Virol*. 2012;54:96-7.
26. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med*. 2008;358:859-60.
27. Kamar N, Garrouste C, Haagsma E. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140:1481-9.
28. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, Legrand-Abravanel F, Cointault O, Ribes D, et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation*. 2012;93:617-23.
29. Tavitian S, Peron J, Huynh A, Mansuy J, Ysebaert L, Huguet F, et al. Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol*. 2010;49:141-4.
30. Dalton H, Bendall R, Keane F, Tedder R, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2009;361:1025-7.
31. Kaba M, Richet H, Ravaux I, Moreau J, Poizat-Martin I, Motte A, et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with HIV. *J Med Virol*. 2011;83:1704-16.
32. Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling K, Kovari H, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1074-8.
33. Madejon A, Vispo E, Bottecchia M, Sánchez-Carrillo M, García-Samaniego J, Soriano V. Lack of hepatitis E virus infection in HIV patients with advanced immunodeficiency or idiopathic liver enzyme elevations. *J Viral Hepat*. 2009;16:895-6.

34. Arends J, Ghisetti V, Irving W, Dalton H, Izopet J, Hoepelman A, et al. Hepatitis E: An emerging infection in high income countries. *J Clin Virol*. 2014;59:81-8.
35. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy J, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis*. 2010;202:835-44.
36. Jardi R, Crespo M, Homs M, van den Eynde E, Girones R, Rodriguez-Manzano J, et al. HIV, HEV, and cirrhosis: Evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Med*. 2012;13:379-83.
37. Atiq M, Shire N, Barrett A, Rouster S, Sherman K, Shata M. Hepatitis E virus antibodies in patients with chronic liver disease. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:479-81.
38. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-88.
39. Baylis S, Hanschmann K, Blumel J, Nubling C. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: An initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performances. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1234-9.
40. De Mendoza C, Altisent C, Aznar JA, Batlle J, Soriano V. Emerging viral infections - A potential threat for blood supply in the 21st century. *AIDS Rev*. 2012;14:279-89.
41. Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, de Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:648-9.
42. Coilly A, Haïm-Boukobza S, Roche B, Anonini TM, Pause A, Mokhtari C. Post-transplantation hepatitis E: Transfusion-transmitted hepatitis rising from the ashes. *Transplantation*. 2013;96:e4-6.
43. Féray C, Pawlotsky J, Roque-Afonso AM, Samuel D, Dhumeaux D. Should we screen blood products for hepatitis E virus RNA? *Lancet*. 2014;383:218.
44. Zhu F, Zhang J, Zhang X. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: A large-scale, randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:895-902.
45. Zhang J, Shih J, Wu T, Li S, Xia N. Development of the hepatitis E vaccine: From bench to field. *Semin Liver Dis*. 2013;33:79-88.
46. Zhou X, de Man R, de Kneegt R, Metselaar H, Peppelenbosch M, Pan Q. Epidemiology and management of chronic hepatitis E infection in solid organ transplantation: A comprehensive literature review. *Rev Med Virol*. 2013;23:295-304.
47. Wedemeyer H, Pischke S, Manns M. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*. 2012;142:1388-97. e1.
48. Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: Natural history and therapy. *Semin Liver Dis*. 2013;33:62-70.
49. Pischke S, Hardtke S, Bode U. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: A single centre experience. *Liver Int*. 2013;33:722-6.
50. Debing Y, Neyts J. Antiviral strategies for hepatitis E virus. *Antiviral Res*. 2014;102:106-18.
51. Soriano V, Barreiro P, Sherman K. The changing epidemiology of liver disease in HIV patients. *AIDS Rev*. 2013;15:25-31.