



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Epidemiología y curso clínico de la hepatitis E en
Cantabria**

Epidemiological and clinical characteristics of hepatitis E
in Cantabria

Autor: D^a. Andrea Izquierdo Pérez

Director/es:

D. Emilio Fábrega García

D. Antonio Cuadrado Lavín

Santander, junio 2023

INDICE

1. ABREVIATURAS.....	3
2. RESUMEN.....	4
3. ABSTRACT.....	5
4. INTRODUCCIÓN.....	6-12
5. OBJETIVOS	13
6. METODOLOGÍA	
Diseño de estudio.....	14
Población de estudio.....	14
Definición de grupos.....	14-15
Periodo de estudio.....	15
Variables.....	16-17
Recogida de datos.....	17
Análisis estadístico.....	17
Aspectos éticos.....	18
7. RESULTADOS	
Población de estudio.....	19
Seroprevalencia del Virus Hepatitis E.....	19-20
Hepatitis aguda por el virus hepatitis E	
Características demográficas, clínicas y epidemiológicas.....	21-24
Perfil analítico de la hepatitis aguda E.....	25
Características epidemiológicas, clínicas y analíticas según la gravedad de la hepatitis aguda E.....	26-27
Hepatitis aguda por virus de la hepatitis E en pacientes con enfermedad hepática previa.....	28
Descripción de los pacientes tratados con Ribavirina.....	29
Hepatitis E crónica	30
Hospitalización por hepatitis aguda por virus hepatotrópicos (A-E).....	31-33
8. DISCUSIÓN.....	34- 37
9. CONCLUSIONES.....	38
10. AGRADECIMIENTOS.....	49
11. BIBLIOGRAFÍA.....	40-44
12. FIGURAS	
Figura 1. Estructura genómica del virus de la hepatitis E.....	6
Figura 2. Clínica y virología del virus de la hepatitis E.....	7
Figura 3. Distribución mundial de la hepatitis E.....	8
Figura 4. Distribución mundial de la hepatitis E según genotipos.....	9
Figura 5. Genotipos del VHE y ruta de transmisión humanos.....	10
Figura 6. Perfil serológico de la hepatitis aguda por el VHE.....	11
Figura 7. Definición de hepatitis aguda grave/ y de insuficiencia hepática aguda.....	11
Figura 8. Manifestaciones extrahepáticas del VHE.....	12
Figura 9. Diagrama de flujo del estudio.....	19
Figura 10. Seroprevalencia del VHE en los 6 años de estudio.....	20
Figura 11. Distribución etaria de anti-VHE IgG +.....	20
Figura 12. Hepatitis aguda por VHE a lo largo de los 6 años del estudio.....	21

Figura 13. Hospitalización por hepatitis aguda por virus hepatotropos en Cantabria.....	33
13. TABLAS	
Tabla 1. Características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con hepatitis aguda E.....	22-24
Tabla 2. Perfil analítico y patrón de daño hepático en los casos de hepatitis aguda E.....	25
Tabla 3. Características epidemiológicas, clínicas, y analíticas según la gravedad de la hepatitis aguda E.....	26-27
Tabla 4. Epidemiología y clínica de los pacientes con hepatitis E con enfermedad hepática previa.....	28
Tabla 5. Características clínicas de los pacientes tratados con Ribavirina.....	29
Tabla 6. Características clínicas de los pacientes con hepatitis E crónica.....	30
Tabla 7. Hospitalización por hepatitis aguda por virus hepatotropos (A-E) en Cantabria. Características epidemiológicas y clínicas.....	31-32
14. APÉNDICE.....	45-47

ABREVIATURAS

ACLF: Acute chronic liver failure
ALF: Acute liver failure
ALI: Acute liver injury
ALT: Alanino aminotransferasa
AR: artritis reumatoide
ARN: Ácido ribonucleico
AST: aspartato aminotransferasa
CRD: conjunto de recogida de datos
DM: Diabetes mellitus
ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas
ETS: enfermedad de transmisión sexual
eVHE: foma envuelta del virus de la hepatitis E
FA: Fosfatasa alcalina
FK: Tacrolimus
GGT: Gamma-glutamyl transpeptidasa
GT: Genotipos
HAG: Hepatitis aguda grave
HBc: antígeno del core del virus de la hepatitis B
HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
IHA: Insuficiencia hepática aguda
INM: Inmunodepresión
INR: International Normalized Ratio
LMA: Leucemia mielomonocítica aguda
LSN: Límite superior de la normalidad
MELD: Model of End Stage Liver Disease.
MMF: Micofenolato mofetilo
OH: Alcohol
ORF: marco de lectura abierto
RBV: Ribavirina
TH: Trasplante hepático
TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos
VHA: Virus de la Hepatitis A
VHB: Virus de la Hepatitis B
VHC: Virus de la Hepatitis C
VHD: Virus de la Hepatitis D
VHE: Virus de la Hepatitis E
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Introducción: En los países industrializados el número de casos notificados de hepatitis E autóctonos han aumentado drásticamente. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar en Cantabria el impacto de la hepatitis E durante los últimos 6 años.

Pacientes y métodos: Se recogieron retrospectivamente todos los casos de hepatitis E diagnosticados en Cantabria en mayores de 16 años entre el 1 de enero de 2016 y el 30 de octubre de 2022.

Resultados: Durante el periodo de estudio tras evaluar 518 casos, se diagnosticaron 69 pacientes de hepatitis aguda E., de los que 13 requirieron ingreso hospitalario y 5 del total de casos evolucionaron hacia la cronicidad que al ser tratados con ribavirina obtuvieron una respuesta viral sostenida. Nueve (13%) de los 69 pacientes presentaron hepatitis aguda grave, y del subgrupo de pacientes con enfermedad hepática previa, se descompensaron solo los pacientes con esta evolución. Globalmente durante el periodo del estudio fue la segunda causa de ingreso hospitalario por hepatitis relacionada con virus hepatotropos (A-E), y la primera si nos ceñimos a los dos últimos años del estudio.

Conclusiones: Nuestros resultados reafirman el impacto de la hepatitis E en Cantabria y ponen de relieve la necesaria optimización de las actuales medidas de prevención y la necesidad de aplicar un programa de la vacunación al menos en los pacientes de riesgo.

Palabras claves: hepatitis e, crónica; epidemiología; inmunocomprometido; prevención; transmisión; trasplante; tratamiento.

ABSTRACT

Background and aims: In industrialized countries, the number of reported cases of autochthonous hepatitis E has increased dramatically. The aim of this study was to evaluate the impact of hepatitis E in Cantabria over the last 6 years.

Patients and methods: All cases of hepatitis E in patients over 16 years of age diagnosed in Cantabria between January 1st, 2016 and October 30th, 2022, were retrospectively collected.

Results: During the study period, after evaluating 518 cases, 69 patients were diagnosed with acute hepatitis E, of whom 13 required hospitalization and 5 of the total cases progressed to chronicity, but they achieved sustained viral response when treated with ribavirin. Nine (13%) of the 69 patients had severe acute hepatitis, and only patients with this progression in the subgroup of patients with previous liver disease decompensated. Overall, during the study period, acute hepatitis E was the second leading cause of hospitalization due to hepatitis related to hepatotropic viruses (A-E), and the first if we consider only the last two years of the study.

Conclusions: Our results reaffirm the impact of Hepatitis E virus in Cantabria and highlight the necessary optimization of current prevention measures and the need to implement a vaccination program, at least in high-risk patient

Key words: hepatitis e, chronic; epidemiology; immunocompromised; prevention; transmission; transplantation; treatment.

INTRODUCCIÓN

Entre 1978 y 1979, se informó de una epidemia transmitida por el agua que afectó a más de 200 aldeas en Cachemira (norte de India), causando más de 1.700 muertes y aproximadamente 52.000 casos clínicos (1, 2). La ictericia, la anorexia, la “orina de color oscuro”, las náuseas y los vómitos fueron la mayoría de los síntomas registrados, siendo compatibles con la clínica de la hepatitis A. Sin embargo, los análisis serológicos evidenciaron la ausencia de anticuerpos contra los virus de la hepatitis A y B (1). Hallazgos similares se observaron en un gran brote previo en Delhi entre 1955 y 1956, lo que sugería la existencia de un agente causal de hepatitis no A, no B. Sin embargo, este patógeno no fue identificado hasta que ocurrió un brote de hepatitis aguda en soldados soviéticos en Afganistán en 1981. Las muestras fecales de estos pacientes infectados fueron ingeridas voluntariamente por Mikhail Balayan (3), un virólogo ruso, quien finalmente evidenció mediante microscopía electrónica un nuevo virus en sus heces (4). También se confirmó experimentalmente que estas partículas similares a virus en las heces podían infectar a primates no humanos (3). El virus de la hepatitis no A no B fue designado como virus de la hepatitis E (VHE) en 1989 (5) y su genoma viral fue secuenciado en su totalidad en 1991 (6). Su forma es icosaédrica, mide de 27-32 nm de diámetro y está desprovisto de envoltura. Su genoma está formado por una sola cadena de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo, de aproximadamente 7,2 kb de longitud y contiene tres marcos de lectura abiertos (ORF1-3) que codifican proteínas estructurales y no estructurales, aunque se ha descrito recientemente un ORF adicional, llamado ORF4, en uno de los genotipos de este virus (VHE-1) (Figura 1) (7, 8). ORF1 es el marco de lectura abierto más grande, y codifica una poliproteína no estructural de 1.700 aminoácidos que contiene dominios funcionales y esenciales para la replicación viral, como la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), la helicasa de ARN y la metiltransferasa (7). ORF2 codifica para la única proteína de la cápside de 660 aminoácidos, que es altamente inmunogénica, mientras que ORF3 es un canal iónico que libera viriones infecciosos de VHE. Finalmente, ORF4 expresa una proteína que aumenta la actividad de la RdRp.

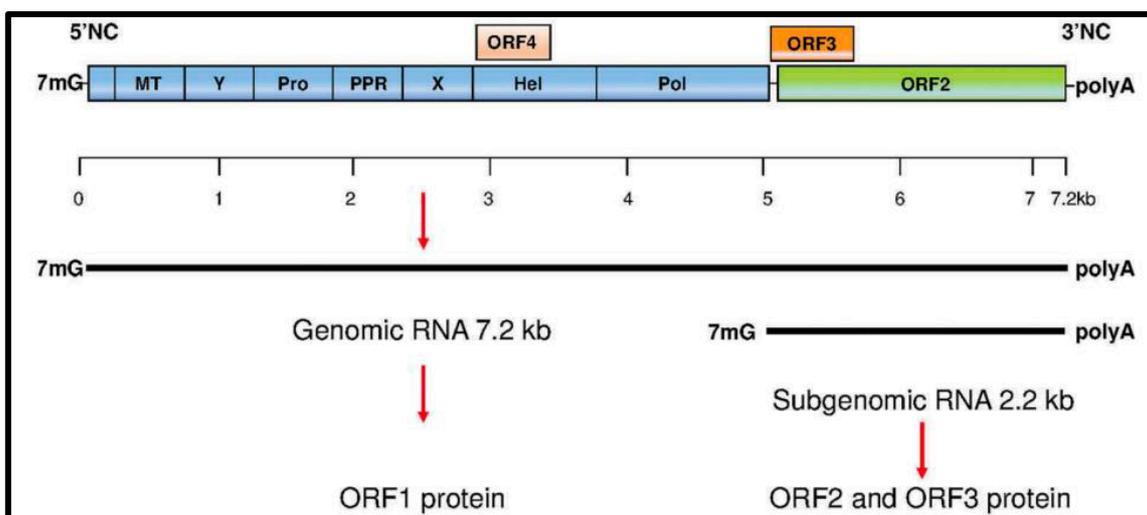


Figura 1. Estructura genómica del virus de la hepatitis E (6)

Se considera que es un virus "cuasi-encapsulado" ya que tanto las formas envueltas (eVHE) como las no envueltas pueden detectarse en el mismo individuo infectado (9). Las formas eVHE se detectan con frecuencia en el torrente sanguíneo, mientras que las partículas no envueltas, que se consideran más infecciosas, se pueden encontrar en la bilis y las heces (10). El órgano diana del VHE es el hígado, al que normalmente llega a través de la vena porta después de la infección intestinal (11). En el hígado, se ha observado VHE en hepatocitos, células de Kupffer y células endoteliales sinusoidales (12) y su persistencia en este órgano parece ser mediada por el sistema inmunológico (13). Además del hígado, el VHE también se ha detectado en varios sitios extrahepáticos, incluyendo ganglios linfáticos, intestino, bilis, suero, bazo, riñón, placenta, músculo y sistema nervioso central (14, 15).

El VHE está clasificado dentro de la familia *Hepeviridae* que pertenece al género *Orthohepevirus* que se divide en cuatro especies diferentes (A-D) (3). Los casos humanos de VHE son causados por cepas dentro de la especie A, que comprende 8 genotipos (GT). (Figura 2).

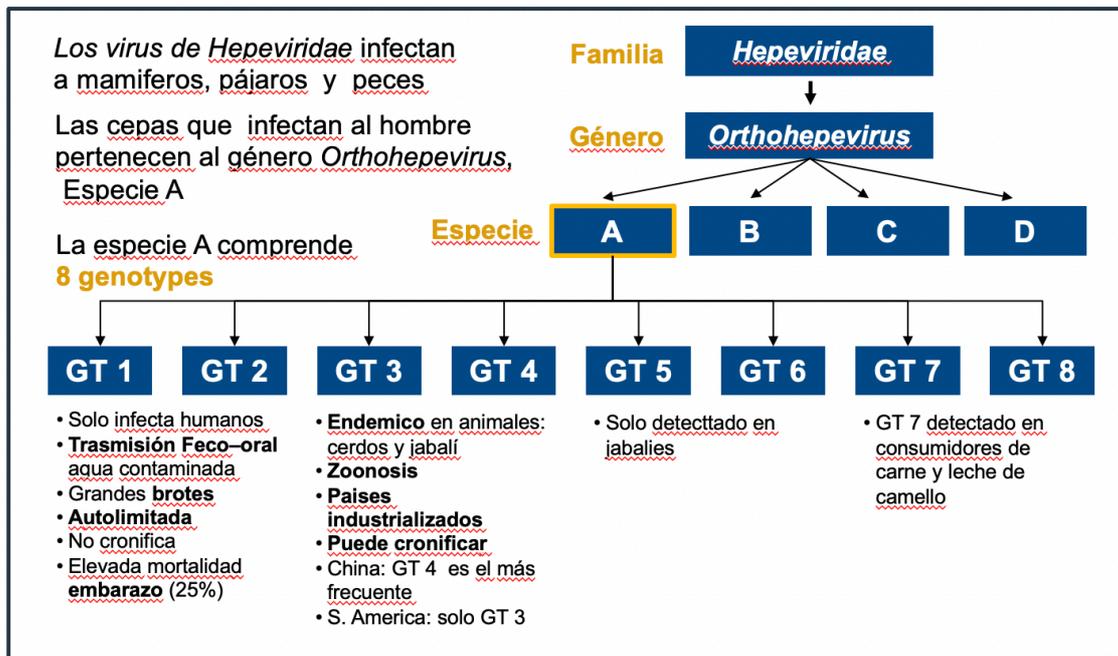


Figura 2. Clínica y virología del virus de la hepatitis E. Adaptado de EASL CPG HVE (16)

El VHE es una de las principales causas de hepatitis aguda viral en el mundo, infectando a unos 20 millones de personas cada año, con más de tres millones de casos sintomáticos y ocasiona unas 70.000 muertes anuales (17). Por grandes que sean estos números, representan una subestimación significativa de la verdadera carga global de esta enfermedad (16). Esto se debe a que estas cifras representan solo a países subdesarrollados donde el VHE es endémico y está representado por los GT 1 y 2, y la infección se trasmite por el agua contaminada, y se pone de manifiesto por grandes

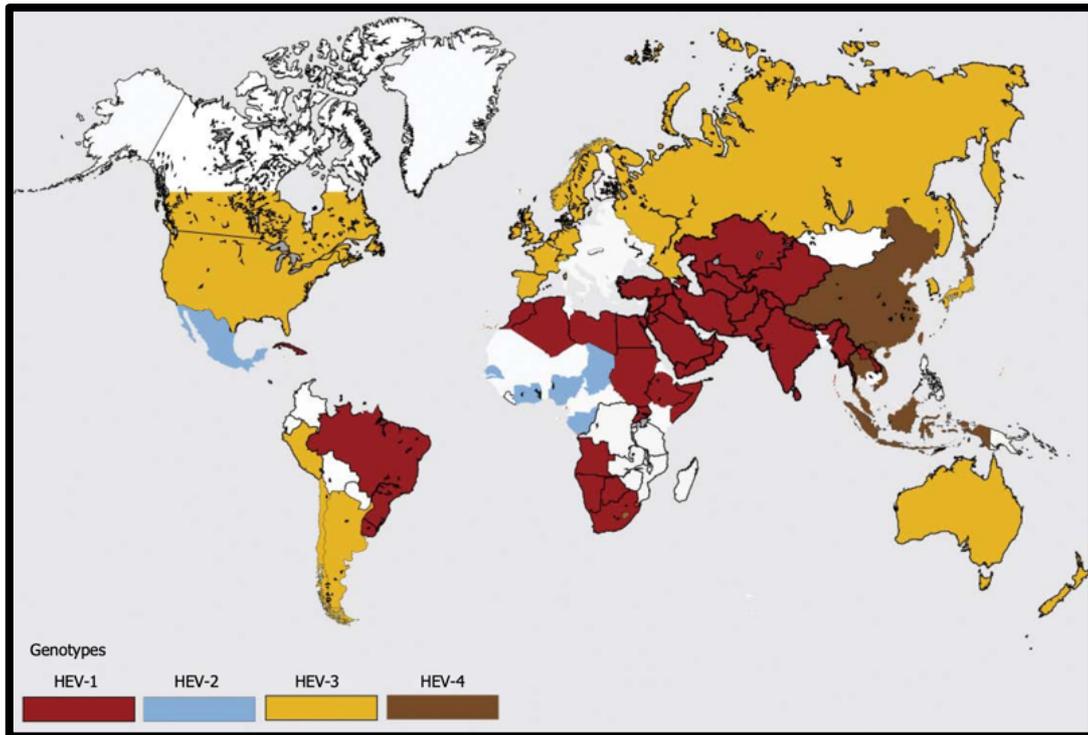


Figura 4. Distribución mundial de la hepatitis E según genotipos (8).

Los cuatro GT restantes parecen estar restringidos en gran medida al jabalí (GT 5, GT 6), y camellos (GT 7, GT 8). Sin embargo, se ha reportado infección humana por GT 7 en consumidores de carne y leche de camello y recientemente se ha demostrado que el GT 5 es capaz de infectar a los primates. Las tres especies restantes de *Orthohepevirus* circulan en aves (VHE-B), roedores y hurones (VHE-C) y murciélagos (VHE-D) (Figura 2 y 5) (24).

Los GT1 y 2 del VHE infectan sólo a humanos, se transmite principalmente a través del agua contaminada (transmisión feco-oral), y son los responsables de los brotes epidémicos de hepatitis E autolimitada y determinan una alta mortalidad en las mujeres embarazadas (20%) y suponen un riesgo de infección neonatal a través de la transmisión materno-fetal (4, 16-18, 24). Se ha observado en forma de epidemias en el subcontinente índico, el sudeste asiático, África oriental, occidental y del norte y en México, donde esta forma de hepatitis es endémica.

Los GT 3 y 4 pueden infectar tanto a humanos como a animales y se observan casos esporádicos en individuos procedentes de áreas endémicas y también casos autóctonos, relacionados con la ingestión de carne cruda o poco cocinada de cerdo, jabalí, ciervo u otros animales en los que la hepatitis E se considera una zoonosis (Figura 5). Animales de compañía, incluidos perros, gatos, conejos y caballos, podrían ser también anfitriones accidentales para el VHE y constituir una fuente potencial de transmisión al hombre. La detección del VHE de GT 3 en mejillones y ostras cultivadas en Europa apoyaría también que los mariscos filtradores tienen algún papel en la transmisión alimentaria del VHE (27).

El GT 4 del VHE se suele circunscribir al Sudeste Asiático y el Extremo Oriente. Sin embargo, se han notificado casos autóctonos de hepatitis E aguda producidos por este genotipo en Europa, incluyendo un brote epidémico en Italia que respondió, probablemente al consumo de ostras contaminadas (28). Por lo tanto, existe una necesidad urgente de comprender los riesgos de la infección por el VHE en nuestro medio con el fin de adoptar medidas preventivas oportunas (25).

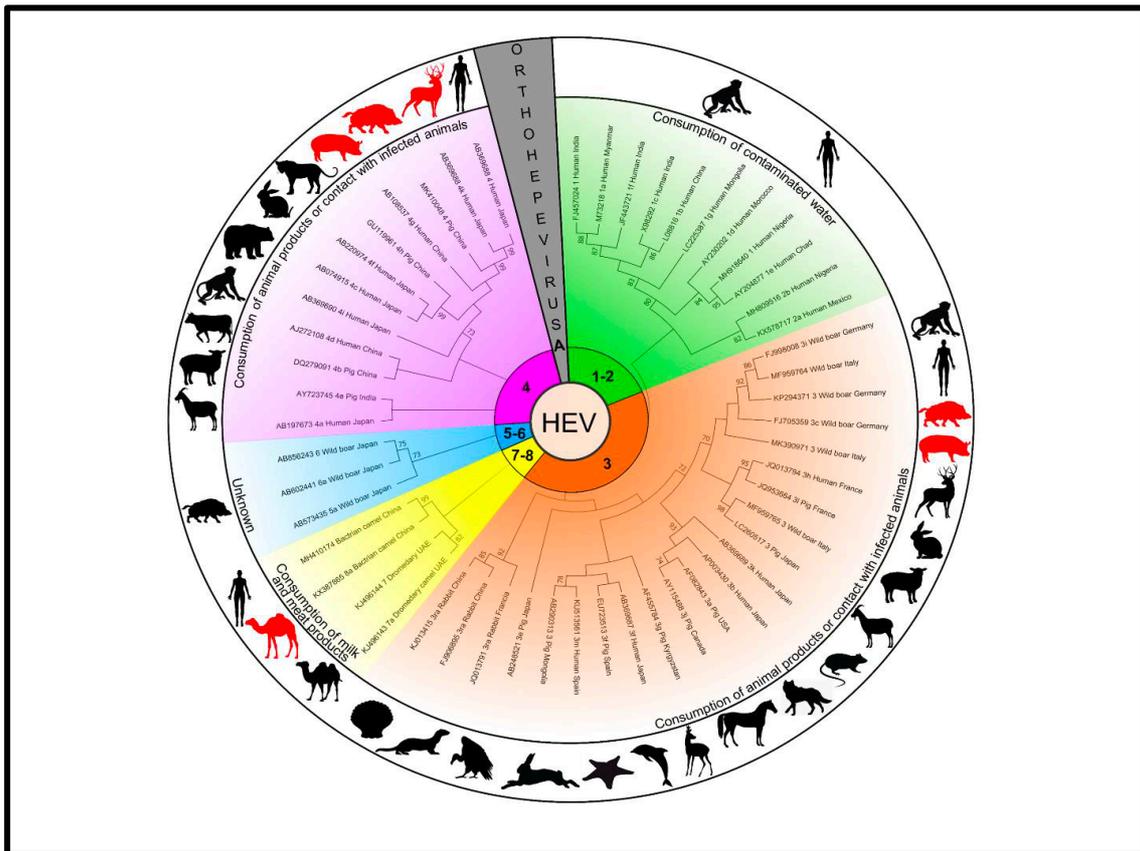


Figura 5. Genotipos del VHE y ruta de transmisión a humanos. Las especies animales coloreadas en rojo han sido confirmadas como fuente zoonótica de VHE por estudios moleculares

Diagnóstico.

El diagnóstico de hepatitis aguda E se realiza por la positividad del ARN-VHE y/o la detección en sangre de anticuerpos IgM anti-VHE por Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA). Los ELISAs disponibles comercialmente detectan antígenos de la cápsida de VHE-A expresados a partir de una región altamente conservada del ORF2. La mayoría de los pacientes inmunocompetentes con hepatitis aguda por VHE suelen seguir un curso clínico benigno con normalización de las transaminasas y negativización del ARN del VHE en los 3 primeros meses del diagnóstico (Figura 6).

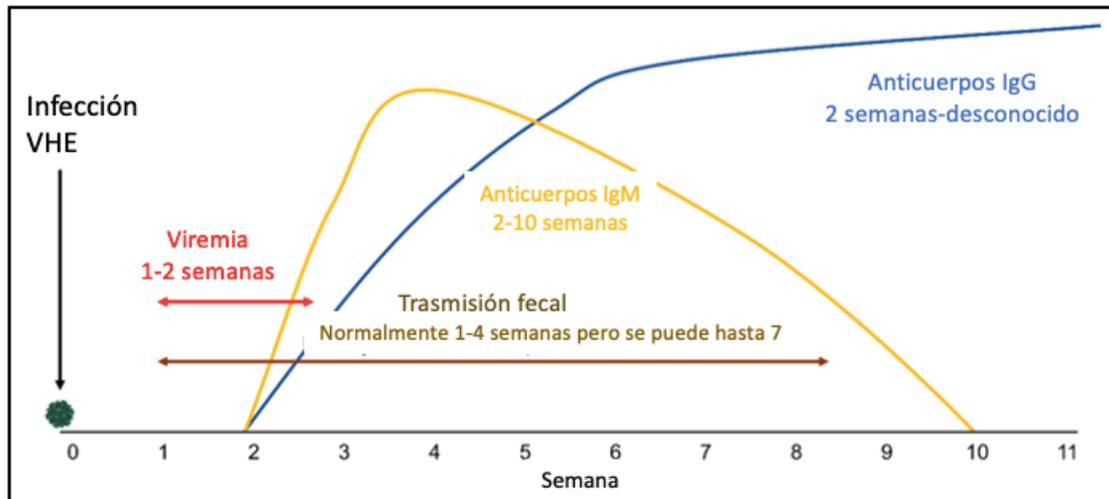


Figura 6. Perfil serológico de la hepatitis aguda por el VHE. Adaptada de EASL CPG VHE (16).

Sin embargo, ocasionalmente pueden requerir ingreso hospitalario y progresar a hepatitis aguda grave (HAG) o insuficiencia hepática aguda (IHA) (Figura 7).

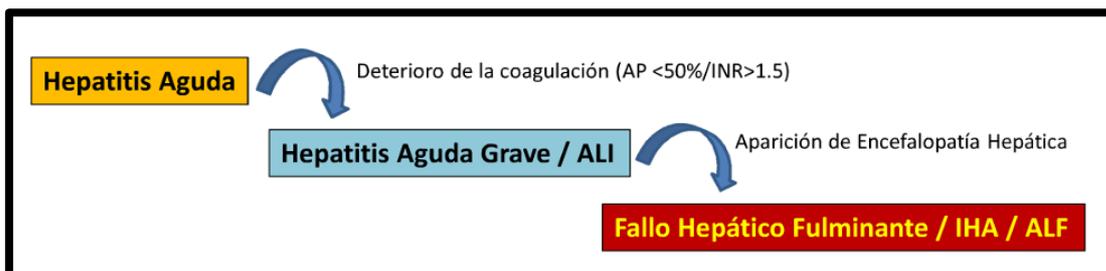


Figura 7. Definición de hepatitis aguda grave/Acute Liver Injury (HAG/ALI) y de insuficiencia hepática aguda/Acute liver Failure (IHA/ALF). Adaptado de Wlodzimirow et al (29).

Como factores de riesgo se han descrito la enfermedad hepática preexistente, diabetes mellitus, embarazo y varones de edad avanzada (8, 16, 24, 26). Una vez curada la infección, los pacientes desarrollan inmunidad no esterilizante contra el VHE (anticuerpos IgG anti-VHE), por lo que es posible la reinfección, que cuando ocurre suele ser asintomática (7, 16, 24).

El VHE se ha asociado excepcionalmente con manifestaciones extrahepáticas entre las que destacan las neurológicas y renales (figura 8). Hay evidencia que sugiere un vínculo causal con el síndrome de Guillain-Barré, la amiotrofia neurológica y la encefalitis/mielitis. Se ha notificado enfermedad glomerular en el contexto de la infección aguda y crónica (24, 30, 31).

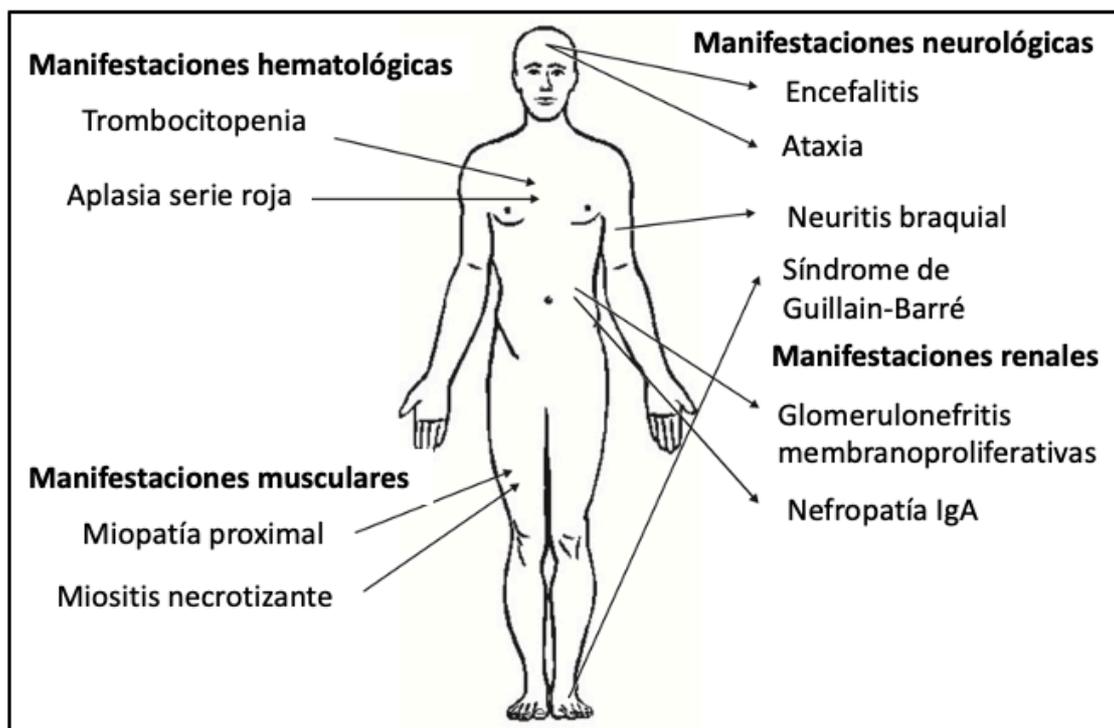


Figura 8. Manifestaciones extrahepáticas del VHE. Adaptado de Riveiro-Barciela M. et (31)

Por otro lado, se han descrito casos de hepatitis aguda E postransfusional y existe el riesgo de cronificación en pacientes inmunodeprimidos o con trasplante de órganos sólidos (16, 30) (Figura 1). La infección crónica por el VHE suele ser asintomática desde un punto de vista clínico, con cifras de ALT normales o discretamente elevadas y si no se trata existe el riesgo de fibrosis hepática y progresión a cirrosis en un corto espacio de tiempo. Por tanto, el diagnóstico en estas circunstancias es un reto si no se piensa en ella, ya que en muchas ocasiones en estos casos la serología anti-VHE es negativa y solo se puede confirmar la infección al demostrar replicación viral del VHE (ARN-VHE) (32). El tratamiento en los pacientes que no se consigue eliminar el virus consiste en la administración de ribavirina (RBV) que consigue obtener una respuesta viral sostenida en más del 70% de los casos (32).

Los estudios destinados a investigar la epidemiología del VHE en España se remontan al año 1993, cuando se comunicaron desde Cataluña los primeros casos de hepatitis E aguda (33) y en el año 2000 se describieron en España los primeros casos autóctonos de hepatitis E debidas al genotipo 3 (34). Aproximadamente el 70% de estas infecciones son asintomáticas (35). Los casos confirmados por el laboratorio representan solo una fracción de las infecciones, muchas de las cuales pasan desapercibidas o mal diagnosticadas. Sin embargo, el número de casos notificados ha aumentado dramáticamente en los últimos años, con un aumento de diez veces en los casos confirmados en la Unión Europea entre 2005 y 2015 (36).

OBJETIVOS

Este trabajo pretende analizar la epidemiología y curso clínico de la hepatitis aguda por el VHE durante los últimos 6 años en Cantabria.

Como objetivo secundario, para evaluar la gravedad de esta respecto al resto de hepatitis aguda por virus hepatotrópicos (virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), y Delta (VHD)), se analizaron los pacientes adultos mayores de 16 años que requirieron ingreso hospitalario por hepatitis aguda viral (A-E) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante este mismo periodo de estudio.

Por último, con los resultados serológicos anti-VHE IgG positivos facilitados por el Servicio de Microbiología, evaluamos la “seroprevalencia” de la infección por el VHE en los 6 años del estudio.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo.

Población de estudio

El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) es un hospital terciario con programa de trasplante hepático desde el año 1990, y posee un Servicio de Microbiología que es referente para el diagnóstico de la Hepatitis por el VHE en Cantabria. La población del estudio incluye adultos mayores de 16 años diagnosticados de hepatitis E entre el 1 de enero de 2016 y el 30 de octubre de 2022 en Cantabria.

Para evaluar la gravedad de esta respecto al resto de virus hepatotrópicos (virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), y Delta (VHD)), se analizó la epidemiología y curso clínico de todos los pacientes adultos mayores de 16 años que requirieron ingreso hospitalario por hepatitis aguda por virus hepatotrópicos (A-E) en el HUMV durante este mismo periodo de estudio.

La seroprevalencia del VHE durante el periodo de estudio la obtuvimos de los casos anti-VHE IgG facilitados por el Servicio de Microbiología.

La búsqueda de los pacientes se realizó de la siguiente manera:

- Bases de datos de trasplante hepático del HUMV
- Servicio de Microbiología: desde dicho Servicio se nos entregó el listado de todos los casos con uno o varios de los siguientes resultados positivos: anti-VHE IgG; anti-VHE IgM; y/o positividad del ARN del VHE.
- Servicio de Admisión del HUMV: desde dicho Servicio se nos entregó el listado de todos los ingresos con diagnóstico de: “hepatitis aguda”, “hepatitis aguda E”, “hepatitis aguda abc”, “hepatitis no específica”, “insuficiencia hepática aguda” acontecidos durante el periodo del estudio. La búsqueda no se pudo realizar por “hepatitis aguda grave”, al no constar este diagnóstico dentro del catálogo de diagnósticos.

Definición de grupos

- **Hepatitis viral aguda:** elevación de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) > 5 × límite superior de la normalidad (LSN) y marcadores virológicos de una etiología viral aguda por virus hepatotrópicos. En todos los casos se descartó obstrucción biliar (ecografía o tomografía o colangiografía), hepatotoxicidad por fármacos (exclusión de fármacos potencialmente tóxicos en los 3 meses previos), hepatitis autoinmune (cuantificación de inmunoglobulina G y análisis de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales), enfermedad de Wilson (ceruloplasmina, cupremia y cupruria, anillo de Kayser Fleischer, genotipo), Hemocromatosis hereditaria (concentración de hierro sérico, índice de saturación

de transferrina y ferritina sérica, gen HFE), y déficit de alfa 1 antitripsina (niveles de alfa 1 antitripsina y genotipo).

- **Hepatitis aguda por VHE:** elevación de los niveles de ALT > 5× LSN y de anti-VHE IgM con o sin presencia de ARN-VHE. (*ARN VHE; ARN VHE+ anti-VHE IgM; ARN VHE+ anti-VHE IgM+ anti-VHE IgG; anti-VHE IgM+ anti-VHE IgG en aumento*).
- **Hepatitis aguda grave (HAG):** cuando la actividad de protrombina fue < 50% y/o INR > 1,5, tras la administración de vitamina K (Figura 7) (29).
- **Insuficiencia hepática aguda (IHA):** cuando además de una actividad de protrombina < 50% y/o el INR > 1,5 se asoció la presencia de encefalopatía hepática en las primeras 26 semanas, en un paciente sin hepatopatía previa (Figura 7) (29).
- **Hepatitis crónica por VHE:** ARN VHE + más de 3 meses.
- **Infección pasada por VHE:** anti-VHE IgG +.
- **Reinfección por VHE:** ARN-VHE + y anti-VHE IgG +.
- **Hepatitis aguda por VHA:** anti-VHA IgM +
- **Hepatitis aguda por VHB:** anti-HBc IgM + con o sin HBsAg. La diferencia entre hepatitis aguda y exacerbación aguda de hepatitis crónica, se basó en la presencia de anti-HBc IgM +, y ausencia de HBsAg en analíticas previas.
- **Hepatitis aguda por VHB y virus delta (coïnfección):** anti-VHB IgM y anti delta IgM positivos
- **Hepatitis aguda por VHC:** seroconversión anti-VHC en pacientes negativos o la detección de ARN del VHC en pacientes anti-VHC positivo con ARN-VHC negativo previamente.
- **Otras definiciones:**
 - **Consumo de alcohol de “riesgo”:** consumo de más de 40 gramos al día en hombres y de 20 gramos al día en mujeres.
 - **Enfermedad hepática previa:** definida como los hallazgos encontrados en ecografía de hígado con contornos lobulados, lóbulo caudado prominente, flujo hepático hepatofugo, trombosis, ascitis, cirrosis y esplenomegalia acompañada de alguno de los signos anteriormente mencionados.
 - **Inmunodepresión (INM):** incluye a trasplante de órgano sólido o médula ósea, tratamiento quimioterápico, hemodiálisis, e infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Periodo de estudio

De cara a valorar el impacto epidemiológico y clínico de los casos de hepatitis E acontecidos en Cantabria desde enero del 2016, se compararon dos periodos:

- **Primer periodo:** de enero de 2016 a diciembre de 2018.
- **Segundo periodo:** de enero de 2019 a octubre de 2022.

Variables

- **Datos epidemiológicos:**
 - Edad, sexo, raza, país de nacimiento, viajes a zonas endémicas en las 6 semanas previas, área rural/urbana, nivel educación, embarazo en el momento del ingreso.
 - **Profesión de riesgo:** manipuladores de alimentos, carnicero, matadero, veterinario, contacto ganadería, trabajo en guarderías.
 - **Modo y foco de transmisión:** consumo de agua o alimento contaminado (cerdo, jabalí, venado), marisco crudo o poco cocido, alimentos contaminados por manipuladores de alimentos contaminados, personas en centros de día o institucionalizados, contacto persona a persona (infectado reciente), transfusión sanguínea, órgano trasplantado, nosocomial. Prácticas de riesgo como consumo de drogas endovenosas, éxtasis, cocaína, metanfetamina, cannabis, etc., sexo oral-anal o digital-anal entre hombres.
- **Variables clínicas:**
 - Fecha de diagnóstico.
 - Síntomas prodrómicos: náuseas/vómitos, diarrea, dolor abdominal, dolor articular, fiebre, astenia, y/o anorexia.
 - Abuso de sustancias incluido el alcohol
 - Enfermedades de transmisión sexual (ETS) previas o concomitantes,
 - Embarazo (trimestre)
 - Presentación clínica (asintomática, icterica, anictérica, colestásica)
 - Gravedad de la hepatitis: HAG, IHA. MELD y MELD-Na al ingreso hospitalario, Ictericia, Ascitis, Encefalopatía hepática (escala West-Haven).
 - Comorbilidades: diabetes mellitus, hepatopatía crónica, VIH, hemodiálisis, cáncer sólido, cáncer hematológico, trasplante de órgano sólido, trasplante de médula ósea, y enfermedades crónicas que requieren tratamiento inmunodepresor como por ejemplo las reumatológicas
 - Manifestaciones extrahepáticas: encefalitis, ataxia, neuritis braquial, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia amiotrófica, aplasia medular, trombocitopenia, anemia hemolítica, crioglobulinemia, miopatía proximal, miositis necrotizante, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía IgA, pancreatitis, artritis, miocarditis, tiroiditis autoinmune.
 - Evolución: curación, cronicidad, trasplante, fallecimiento
 - Necesidad de ingreso hospitalario: duración hasta el alta, fallecimiento o trasplante hepático.
 - Tratamiento con ribavirina (RBV)
- **Determinaciones analíticas:**
 - Patrón analítico: se determinará por el cociente R estimado al inicio del cuadro clínico. ($R = \text{ALT} / \text{LSN} / \text{FA} / \text{LSN}$). De esta manera se distinguen tres patrones: hepatocelular ($R \geq 5$); colestásico ($R \leq 2$) y mixto ($R > 2$ e $< a 5$)
 - Niveles basales y más alterados (bajos o altos según corresponda): alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), Fosfatasa alcalina (FA), Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina, actividad de

- protrombina (TP) e INR, hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, plaquetas, creatinina y filtrado glomerular
- Serología de virus hepatotrópos (A-E): las muestras de suero se analizaron mediante enzimo inmunoensayos comerciales para la determinación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos IgM contra el antígeno del core de la hepatitis B (IgM anti-HBc), anticuerpos IgM e IgG contra la hepatitis A (IgM anti-VHA, IgG anti-VHA), anticuerpos IgM e IgG contra la hepatitis C (IgM anti-VHC), IgG anti-VHC, y anticuerpos IgM e IgG contra la hepatitis E (IgM anti-VHE, IgG anti-VHE). También se analizaron por PCR el ARN del VHE y del VHC. El HBsAg, IgM anti-HBc, IgM anti-HAV y anti-HCV se analizaron mediante ensayo electroquimioluminiscente (analizadores Elecsys y cobas; Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). La IgM anti-VHE se analizó mediante el ensayo Mikrogen (recomWell; Mikrogen, Neuried, Alemania), que tiene una sensibilidad del 93,3 % y una especificidad del 96,9 %. El ARN del VHC se determinó mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real. (cobas HCV) y el ARN VHE por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (cobas VHE) en un sistema 6800 (Roche Diagnostics), con un límite inferior de detección de 12 UI/ml y 18,6 UI/ml, respectivamente.
 - **Variables radiológicas:** se recogieron la presencia o ausencia de signos de hepatopatía crónica, ascitis, circulación colateral o trombosis del eje esplácnico descritos en las pruebas de imagen realizadas (p. ej. Ecografía abdominal).

Recogida de datos

Para obtener los datos de los pacientes se recurrió a la historia clínica electrónica, haciendo uso tanto de la historia escaneada antigua como de la información recogida en el programa Altamira. Los documentos fuente fueron la historia clínica y los informes de pruebas complementarias. Se creó una base en Excel con todas las variables previamente descritas. Los datos identificativos de los pacientes estuvieron disociados y codificados mediante un código interno que impidió identificar directamente a los pacientes. Solamente se incluyó la información relevante para el objetivo del estudio y sólo fue accesible a los investigadores del estudio a través de una clave secreta.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de su distribución normal o no, valorada por la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y proporción. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test de la ji-cuadrado y/o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Para las variables continuas se utilizó la T de Student para muestras independientes en el caso de distribución normal o pruebas no paramétricas mediante el test no paramétrico de la mediana o el test de la U de Mann-Whitney para muestras independientes en el caso de no cumplirse el supuesto de normalidad. $P < .05$ fue considerada estadísticamente

significativa. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadística IBM SPSS Statistics v22.0 para Mac (IBM Corp, Armonk, NY, Estados Unidos).

Aspectos éticos

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes, se ajustaron a lo dispuesto en la normativa aplicable (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). En todo momento se siguieron los postulados de Buenas Prácticas Clínicas y las convenciones internacionales sobre la protección de los individuos en investigación clínica (Declaración de Helsinki y posteriores actualizaciones).

A cada paciente se le asignó un código que no permitía identificarlo directamente. La relación entre códigos y la identidad de los sujetos fue custodiada por el equipo investigador.

La participación en este estudio no supuso riesgo adicional alguno para los pacientes, ya que se desarrolló a partir de la información procedente de las historias clínicas de los pacientes. Dado el carácter retrospectivo del estudio (el periodo de observación es anterior a la inclusión del paciente en el estudio), no se requirió solicitar un consentimiento informado a los sujetos que se incluyeron en el proyecto.

Las actividades del estudio como la redacción del protocolo, el diseño del conjunto de recogida de datos (CRD), la inclusión de los datos de los pacientes y el análisis estadístico se realizaron de forma altruista por los investigadores participantes sin obtener prestación económica alguna. Dado que se trató de un estudio retrospectivo las pruebas diagnósticas y los tratamientos que recibieron los pacientes fueron los que les correspondieron por práctica clínica habitual sin que la inclusión en el estudio repercutiera en coste adicional alguno en lo que respecta a su asistencia sanitaria.

RESULTADOS

1. Población del estudio

Tal y como se muestra en la figura 9, la preselección de los pacientes aplicando los criterios de búsqueda antes señalados incluyó a 528 pacientes. De estos, finalmente se seleccionaron 69 pacientes que cumplían los criterios de hepatitis aguda por VHE, de los que 13 requirieron ingreso hospitalario. Cinco de estos 69 (7,2%) pacientes evolucionaron hacia la cronicidad.

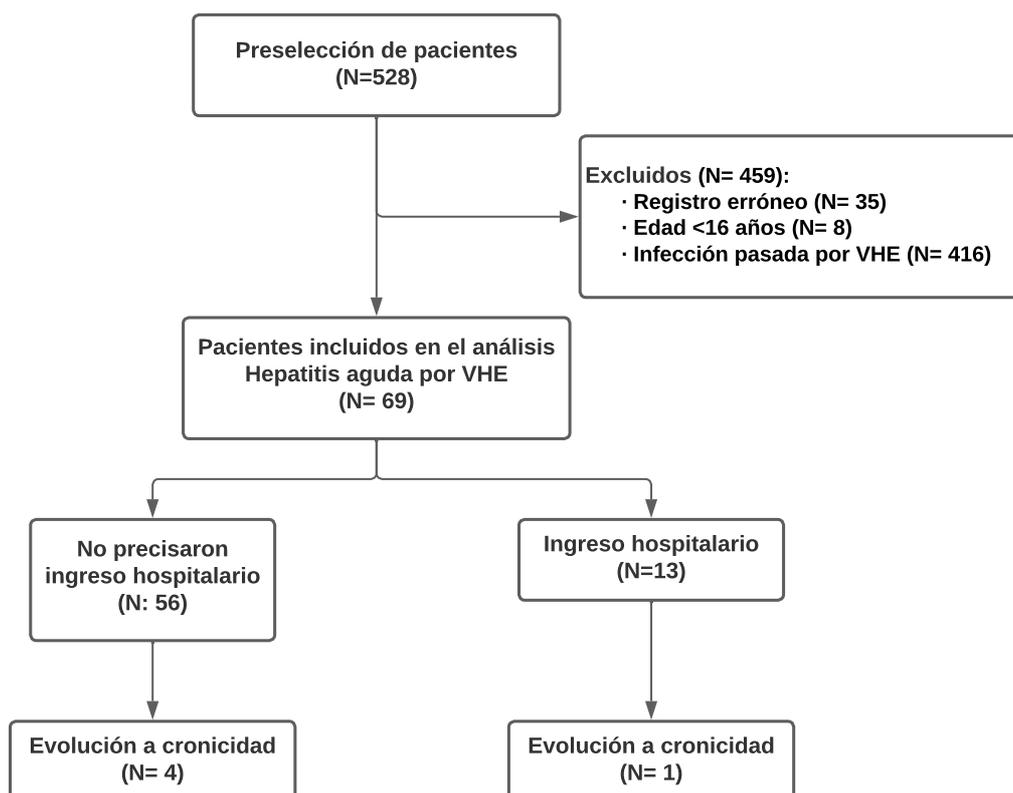


Figura 9. Diagrama de flujo del estudio. Abreviaturas: VHE: virus hepatitis E.

2. Seroprevalencia del VHE

En cuanto a la seroprevalencia del VHE entre enero de 2016 y octubre de 2022 se puede observar en la figura 10 que el número de resultados positivos (anti-VHE IgG+) aumentó de forma significativa desde el año 2016, alcanzando el pico máximo en el año 2021, con un predominio de varones en todos los años del estudio, a excepción del año 2017. Probablemente si el estudio se hubiera prolongado hasta diciembre de 2022, este año sería el de mayor prevalencia. Aunque no disponemos del dato del número de solicitudes totales realizadas a lo largo de estos años al Servicio de Microbiología, una explicación a estos resultados podría deberse quizá a una mayor concienciación de la

enfermedad y con ello un aumento del número de peticiones de serología anti-VHE IgG a lo largo de estos años.

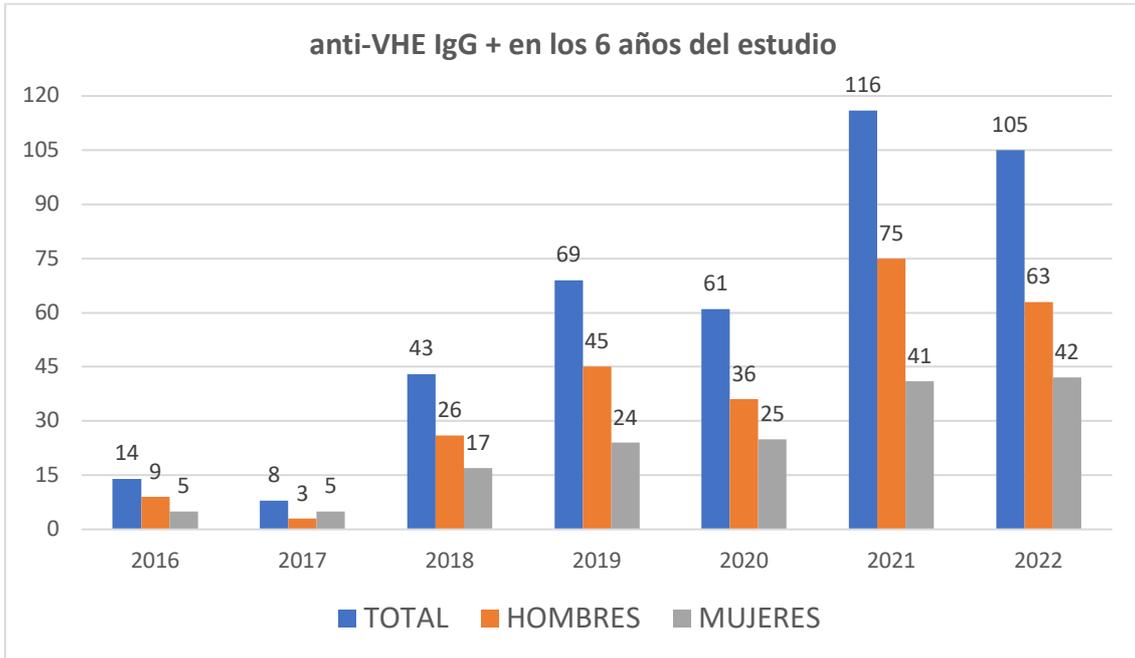


Figura 10. Seroprevalencia del VHE en los 6 años de estudio. Abreviaturas: VHE: virus hepatitis E.

La mayoría de los casos se concentraron en adultos mayores de 40 años; encontrando el mayor número de casos entre los 61-70 años (figura 8).

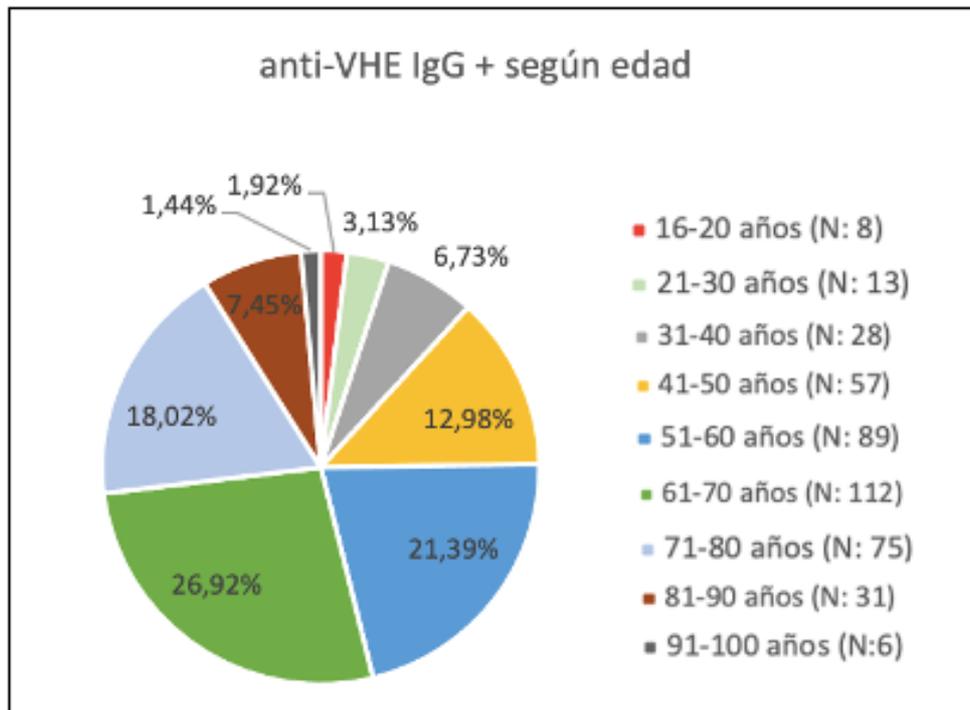


Figura 11. Distribución etaria de anti-VHE IgG +.

3. Hepatitis aguda por el virus de la hepatitis E

3.1. Características demográficas, clínicas y epidemiológicas

El número de casos diagnosticados de hepatitis aguda por VHE aumentó de forma significativa desde el año 2016, alcanzando el pico máximo en el año 2019, manteniéndose estable en los años sucesivos. Si bien, es posible que en el año 2022 podría superar a los previos, al no abarcar el estudio hasta diciembre de 2022.

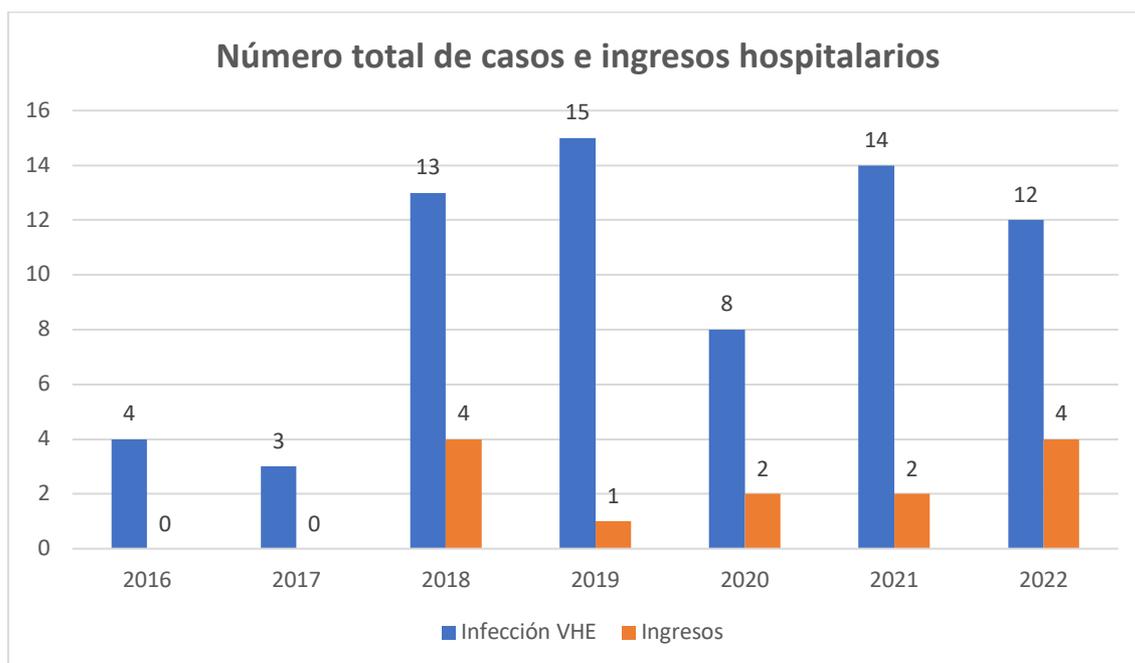


Figura 12. Hepatitis aguda por VHE a lo largo de los 6 años del estudio.

Las tablas 1 y 2 recogen las características demográficas, epidemiológicas, clínicas y analíticas de los 69 pacientes con hepatitis aguda por VHE de nuestro estudio. El 69,6% fueron varones, con una mediana de edad de 62 años (rango 51-69 años). La mayoría fueron de nacionalidad española (89,9%) con predominio de la zona rural frente a la urbana (75,4% vs 24,6%), con más casos detectados en las estaciones de primavera y verano (n= 43; 62,3%). La fuente de infección fue desconocida en la mayoría de los casos (89,9%), refiriendo 6 pacientes el consumo de carne cruda o poco cocinada y un paciente consumo de agua contaminada. Algún factor de riesgo se objetivó tan solo en el 17% de los casos (n=12). En 4 pacientes se había realizado una transfusión previa, 4 tenían una profesión de riesgo (tres ganaderos y un manipulador de alimentos) y dos varones homosexuales reconocían prácticas de riesgo. El 39,1% de los pacientes presentaban un consumo de alcohol de riesgo, el 18,8% diabéticos, el 25,4% inmunodeprimidos. Dieciséis (23,2%) pacientes presentaban enfermedad hepática previa, y la evolución de este subgrupo de paciente se describe más adelante (tabla 4).

En la cohorte global, la presentación clínica más frecuente fue la hepatitis icterica (49,3%), seguida de los casos asintomáticos (24,6%). Un total de 13 pacientes requirieron ingreso hospitalario. La aparición de manifestaciones extrahepáticas fue excepcional (1,4%) y ningún paciente desarrolló hepatitis autoinmune de novo. La

evolución de la hepatitis fue leve en la mayoría de los casos (87%); excepto en 9 pacientes que presentaron HAG (13%), de los cuales uno falleció en el contexto de tratamiento quimio-radioterápico por carcinoma orofaríngeo. En 13 casos se prescribió tratamiento con ribavirina (RBV) (tabla 5), incluyendo los 5 casos (7,2%) que evolucionaron hacia la cronicidad (tabla 6).

Tabla 1. Características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con hepatitis aguda E.

Variable	Hepatitis aguda (n = 69)
Sexo (Varón)	48 (69,6)
Edad (años)	62 (51-69)
Procedencia geográfica	
España	62 (89,9)
Europa del este	3 (4,3)
Sudamérica	2 (2,9)
África	1 (1,4)
Asia	1 (1,4)
Factores de riesgo	
Viaje a zona endémica	2 (2,9)
Profesión de riesgo ¹	4 (5,8)
Sexo de riesgo ²	2 (2,9)
Transfusión	4 (5,8)
Inmunodepresión	17 (25,4)
Contacto con infectado	0 (0)
Fuente de infección	

Desconocida	62 (89,9)
Consumo carne de caza/poco cocinada	6 (8,7)
Consumo de agua contaminada	1 (1,4)
Estación de presentación	
Invierno	15 (21,7)
Otoño	11 (15,9)
Verano	19 (27,5)
Primavera	24 (34,8)
Área de residencia	
Rural	52 (75,4)
Urbana	17 (24,6)
Diabetes Mellitus	13 (18,8)
Consumo alcohol de riesgo	27 (39,1)
Coinfección con otros virus ³	1 (1,4)
Enfermedad hepática previa	13 (18,84)
Forma de presentación	
Asintomática	17 (24,6)
Ictérica	34 (49,3)
Anictérica	18 (26,1)
Gravedad	
Leve	60 (87,0)
Hepatitis aguda grave	9 (13,0)
Evolución a la cronicidad	5 (7,2)

Descompensación enfermedad hepática	2 (2,9)
Ascitis	2 (100)
Encefalopatía hepática	0 (0)
Hemorragia por hipertensión portal	0 (0)
Manifestaciones extrahepáticas	1 (1,4)
Ingreso hospitalario	13 (18,8)
Exitus	1 (1,4)
Tratamiento con Ribavirina	13 (18,8)
Semanas de tratamiento con RVB (n = 12)	12 (6,5-21)
Dosis diaria de Ribavirina (mg; n = 12)	800 (650-1000)

¹ganadero, trabajador en matadero, carnicero, cazador, manipulador de alimentos;
²hombres que tienen sexo con hombres; ³un caso se presentó como coinfección con el virus de la hepatitis A.

3.2. Perfil analítico de la hepatitis aguda E

Todos los pacientes presentaron una elevación de ALT > 5 × LSN; y el patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular (81%) (Tabla 2).

Tabla 2. Perfil analítico y patrón de daño hepático en los casos de la hepatitis aguda E

Variable	Hepatitis aguda (n = 69)
Hemoglobina (g/dl)	14 (12,7-15)
Plaquetas (x 1000/mm ³)	193 (145-242)
AST (U/L)	696 (301-1478)
ALT (U/L)	1067 (404-1981)
GGT (U/L)	303 (197-486)
FA (U/L)	215 (131-323)
Bilirrubina (mg/dl)	3 (1,1-5,85)
INR	1,16 (1,06-1,36)
MELD	13 (8-30)
Patrón	
Hepatocelular	56 (81,2)
Colestásico	7 (10,1)
Mixto	6 (8,7)

Abreviaturas: AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina. INR: International Normalized Ratio; MELD: Model of End Stage Liver Disease.

3.3. Características epidemiológicas, clínicas, y analíticas según la gravedad de la hepatitis aguda E

Nueve pacientes (13%) desarrollaron HAG, de los cuales uno falleció en el contexto de tratamiento de quimio-radioterapia por carcinoma orofaríngeo (Tabla 3). Ninguno de estos pacientes progresó a IHA ni requirió trasplante hepático (TH). En comparación con el grupo de hepatitis leve, todos fueron sintomáticos, tuvieron mayor necesidad de tratamiento con RBV (55% vs 13%; $p=0,009$), sin observar diferencias significativas en cuanto a la edad y sexo. Si bien, aunque en este grupo de pacientes con HAG se observó más consumo de alcohol de riesgo e inmunodepresión, las diferencias no alcanzaron significación estadística. Respecto a los pacientes con enfermedad hepática previa (Tablas 3 y 4) solo se descompensaron con aparición de ascitis dos pacientes del grupo de HAG. En cuanto a los parámetros analíticos, en el momento del diagnóstico se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al valor de transaminasas (ALT, AST), bilirrubina, INR, puntuación de MELD, sin alcanzar la significación estadística los valores de FA y GGT.

Tabla 3. Características epidemiológicas, clínicas, y analíticas según la gravedad de la hepatitis aguda E.

Variable	Leve	Hepatitis aguda	p
	(n = 60)	grave (n = 9)	
Sexo (Varón)	43 (71,7)	5 (55,6)	0,43
Edad (años)	62 (48,5-69,0)	59 (56,0-73,5)	0,88
Forma de presentación			0,11
Asintomática	17 (28,3)	0 (0)	
Ictérica	27 (45,0)	7 (77,8)	
Anictérica	16 (26,7)	2 (22,2)	
Consumo de alcohol de riesgo	21 (35,0)	6 (66,7)	0,13
Inmunodepresión	13 (22,4)	4 (44,4)	0,21
Enfermedad hepática	11 (18,3)	2 (22,2)	0,67
Manifestaciones extrahepáticas	0 (0,0)	1 (11,1)	0,13
Descompensación enf. Hepática	0 (0,0)	2 (22,2)	0,01

Evolución a cronicidad	4 (6,7)	1 (11,1)	0,51
Tratamiento con Ribavirina	8 (13,3)	5 (55,6)	0,009
Exitus	0 (0)	1 (11,1)	0,13
Hemoglobina (g/dl)	13,9 (12,7-15,0)	14,6 (12,9-15,5)	0,88
Plaquetas (x 1000/mm ³)	194 (148-243)	136 (75-243)	0,50
AST (U/L)	642 (264-1170)	3413 (1028-7146)	0,001
ALT (U/L)	876 (396-1536)	3272 (1981-3592)	0,002
GGT (U/L)	302 (194-487)	330 (229-458)	0,44
FA (U/L)	215 (144-321)	134 (117-289)	0,92
Bilirrubina (mg/dl)	1,8 (0,9-5,2)	10,7 (3,3-16,6)	0,05
INR	1,13 (1,04-1,25)	2,03 (1,75-2,56)	0,003
MELD	10 (8-17)	28 (19-30)	0,001

Abreviaturas: AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina. INR: International Normalized Ratio; MELD: Model of End Stage Liver Disease.

3.4. Hepatitis aguda por virus de la hepatitis E en pacientes con enfermedad hepática previa.

Como se ha comentado anteriormente, 13 pacientes tenían enfermedad hepática crónica. La forma de presentación clínica más frecuente en este subgrupo de pacientes fue la ictericia (69,2%), concentrándose esta forma de presentación en los pacientes con etiología alcohólica. Es de destacar el hecho de que presentar hepatopatía, sin ningún otro factor de riesgo (INM/DM) confiere en sí mismo riesgo de desarrollar HAG tras la infección por el VHE, tal como se describe en la tabla 4, donde 2 de los 13 pacientes (15,3%) la presentaron, y solo se descompensaron los dos pacientes con esta evolución (Tabla 3).

Tabla 4. Epidemiología y clínica de los pacientes con hepatitis E con enfermedad hepática previa.

Edad	Sexo	Etiología	INM/DM	Forma de presentación	Gravedad de presentación	Evolución cronicidad
57	Varón	MAFLD	No/No	Ictérica	Leve	No
48	Varón	Alcohol	No/No	Asintomática	Leve	No
74	Varón	Alcohol	No/Si	Ictérica	Leve	No
64	Varón	Alcohol	No/No	Ictérica	Leve	No
64	Varón	Alcohol	No/Si	Ictérica	Leve	Si
52	Varón	Alcohol	No/No	Ictérica	Leve	No
89	Varón	Alcohol	No/No	Ictérica	Leve	No
46	Varón	MAFLD	No/No	Asintomática	Leve	No
63	Varón	MAFLD	No/No	Asintomática	Leve	No
59	Mujer	Alcohol/ MAFLD	No/No	Ictérica	Grave	No
58	Mujer	MAFLD	No/No	Asintomática	Leve	No
42	Varón	Alcohol	No/No	Ictérica	Grave	No
62	Varón	Alcohol	No/No	Ictérica	Leve	No

Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; MAFLD: enfermedad hepática metabólica; OH: Alcohol; INM: Inmunodepresión; RBV: Ribavirina.TH: trasplante hepático.

3.5. Descripción de los pacientes tratados con Ribavirina

10 de los 13 pacientes (77%) que precisaron tratamiento con ribavirina (RBV) tenían una enfermedad crónica de base o recibían tratamiento inmunodepresor. La forma de presentación clínica fue sintomática en la mayoría de los casos (9 de 13; 69%). La dosis media de RBV y la duración del tratamiento fue muy variable, siendo globalmente más prolongada en los pacientes que evolucionaron hacia la cronicidad (Tablas 1, 5 y 6). Se obtuvo respuesta viral sostenida en todos los pacientes tratados, salvo el paciente ya comentado que falleció por carcinoma orofaríngeo (Tablas 5 y 6).

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes tratados con Ribavirina

Edad	Enf. De base	INM	Forma de presentación	Gravedad de presentación	Dosis media RBV (mg)	Duración tratamiento (semanas)	Cronicidad	Curación
62	TH y Renal	FK y MMF	Asintomática	Leve	600	24	No	Si
57	Carcinoma orofaríngeo	Cisplatino y RT	Ictérica	Grave	600	1	No	Exitus
56	TH	FK y MMF	Anictérica	Grave	800	12	No	-
47	LMA	FK	Anictérica	Leve	1000	24	Si	Si ¹
42	TPH	FK y prednisona	Asintomática	Leve	800	12	No	Si
70	No	No	Asintomática	Leve	800	4	No	Si
74	Artritis reumatoide	Abatacept y prednisona	Ictérica	Grave	800	8	Si	Si
40	T. renal y Linfoma de Hodking	MMF, Everolimus, y prednisona	Asintomática	Leve	1000	24	Si	Si
64	Hepatopatía OH	DM	Ictérica	Leve	600	12	Si	Si
72	No	No	Ictérica	Leve	400	3	No	Si
42	Hepatopatía OH	No	Ictérica	Grave	1000	6	No	Si
62	Hepatopatía OH	No	Ictérica	Leve	1000	12	No	Si
63	No	No	Ictérica	Grave	1000	12	No	Si

Abreviaturas: DM: Diabetes mellitus; FK: Tacrolimus; INM: inmunodepresión; LMA: Leucemia mielomonocítica aguda; MMF: Micofenolato mofetilo; OH: alcohol; RBV: Ribavirina; RT: radioterapia; TH: trasplante hepático; TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos. ¹Se trató con 1000 mg/d de RBV durante 3 meses con recaída precoz tras la suspensión de RBV, por lo que fue retratado durante 24 semanas consiguiendo la respuesta viral sostenida.

3.6. Hepatitis E crónica

La tabla 6 describe los 5 pacientes con hepatitis crónica por VHE. Respecto a la tabla 5, se incluye a un paciente sin enfermedad crónica de base ni tratamiento inmunosupresor (salvo DM), que negativizó espontáneamente el ARN del VHE (sin necesidad de tratamiento con RBV) pasados los 3 meses de seguimiento. El resto de pacientes con hepatitis E crónica logró la respuesta viral sostenida con RBV con una dosis media y duración de tratamiento variable tal como se describe en la tabla 6.

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes con hepatitis E crónica.

Edad	Enf. De base	INM/DM	Presentación	Forma de presentación	RBV	Dosis (mg)/semanas	Curación
47	LMA	FK/No	Leve	Anictérica	Si	1000/24	Si ¹
74	AR	Abatacept y prednisona /No	Grave	Ictérica	Si	800/8	Si
40	T. renal y Linfoma de Hodking	MMF, Everolimus, y prednisona /No	Leve	Asintomática	Si	1000/24	Si
64	Hep. OH	No/Si	Leve	Ictérica	Si	600/12	Si
64	No	No/Si	Leve	Ictérica	No	-	Si

Abreviaturas: AR: artritis reumatoide; DM: Diabetes mellitus; FK: Tacrolimus; Hep: hepatopatía; INM: inmunodepresión; LMA: Leucemia mielomonocítica aguda MMF: Micofenolato mofetilo; OH: alcohol; RBV: Ribavirina

4. Hospitalización por hepatitis aguda por virus hepatotrópicos (A-E)

Para evaluar la gravedad de la hepatitis aguda por VHE respecto al resto de virus hepatotrópicos (A, B, C y D) se han analizado todos los adultos mayores de 16 años que requirieron ingreso hospitalario por hepatitis aguda viral (A-E) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante el mismo periodo de estudio (enero 2016 a octubre 2022). Se compararon dos periodos (enero 2016-diciembre 2018 y enero 2019-octubre 2020). La tabla 7 recoge las características demográficas, epidemiológicas y clínicas de estos pacientes. En el periodo de estudio precisaron ingreso hospitalario un total de 43 pacientes (81,4% varones, con una mediana de edad de 45 años (rango 38-54); 90,7% de nacionalidad española). La etiología más frecuente fue el virus de la hepatitis A (VHA) (n=21, 48,8%), seguidos por el virus de la hepatitis E (VHE) (n=13; 30,2%), virus de la hepatitis B (VHB) (n=5; 11,6%), y virus de la hepatitis C (VHC) (n=4; 9,3%). Los principales mecanismos de transmisión fueron la vía sexual y el uso de drogas por vía parenteral. En el 42,9% de los casos de hepatitis aguda por VHA se confirmó la transmisión sexual. Al comparar ambos periodos, se observó un mayor número de hospitalizaciones en el primer periodo (n=28) que en el segundo (n=15), predominando en el primero los casos por VHA (n=19, 67,9%), frente al VHE (n=4, 14%) y otros virus (n=5, 17,9%) (figura 10). Sin embargo, en el segundo periodo esta tendencia cambió predominando los casos por VHE (n=9, 60%) frente al VHA (n=2, 13,3%) y otros virus (n=4, 26,7%), p=0.001. 16 pacientes presentaron hepatitis aguda grave (75% por VHA y 18,8% por VHE). Dos pacientes presentaron insuficiencia hepática aguda (uno por VHA que se resolvió sin necesidad de trasplante y otro por VHB, que finalmente falleció) (37).

Tabla 7. Hospitalización por hepatitis aguda por virus hepatotropos (A-E) en Cantabria. Características epidemiológicas y clínicas.

	VHA	VHE	VHB	VHC	TOTAL
Sexo (varón)	16 (76,2)	11 (84,6)	4 (80)	4 (100)	35 (81,4)
Edad	40 (31,5-46,5)	63 (42-72)	52 (38- 62,5)	49 (39,3- 53,5)	45 (38-54)
Periodos de estudio					
2016-2018	19 (67,9)	4 (14)	2 (7)	3 (10,7)	28 (65,1)
2019-2022	2 (13,3)	9 (60)	3 (20)	1 (6,7)	15 (34,9)
Época del año					
Invierno	8 (38,1)	2 (15,4)	0	0	10 (23,5)
Primavera	7 (33,3)	3 (23,1)	1 (20)	1 (25)	12 (27,9)
Verano	1 (4,8)	5 (38,5)	2 (40)	3 (75)	11 (25,6)
Otoño	5 (23,8)	3 (23,1)	2 (40)	0	10 (23,2)
País de origen					
España	19 (90,5)	12 (92,3)	4 (80)	4 (100)	39 (90,7)

Otros	2 (9,5)	1 (7,7)	1 (20)	0	4 (9,3)
Inmunosupresión	0	1 (7,7)	1 (20)	0	2 (4,6)
Uso de drogas	0	0	0	3 (75)	3 (7)
Conductas sexuales de riesgo	9 (42,9)	0	4 (80)	0	13 (30,2)
Forma de presentación					
Ictericia	19 (90,5)	6 (46,2)	5 (100)	2 (50)	32 (74,4)
Anictéricos	2 (9,5)	7 (53,8)	0	2 (50)	11 (25,6)
Gravedad					
Leve	8 (32)	10 (40)	3 (12)	4 (16)	25 (58,1)
Grave	12 (75)	3 (18,5)	1 (6,2)	0	16 (37,2)
IHA	1 (50)	0	1 (50)	0	
Fallecimiento	0	0	1 (100)	0	1 (2,3)
Evolución cronicidad	0	0	0	0	0
MELD	20,5 (17,25-23,5)	17 (8,5-24)	20 (17-26)	13 (10,5-13,5)	19 (14,5-22,5)
Creatinina	0,7 (0,65-0,8)	0,8 (0,75-1,19)	0,8 (0,26-1,1)	0,7 (0,65-0,75)	0,8 (0,7-0,8)
ALT	3632 (2780-5757)	1299 (885-2922)	1966 (1713-3732)	1508 (1100-2277)	2528 (1488-4020)
AST	2515(884-3977)	1280 (640-2477)	1561 (809-4289)	947 (433-2122)	1561 (846-3413)
FA	158 (140-215)	344 (212-369)	170 (145-201)	359,5 (212-531)	194 (145-314)
GGT	240 (165-358)	390 (237-664)	267 (121-404)	386,5 (296-486)	308 (204-443)
Bilirrubina	8,4 (5-11)	5,5 (1,35-8,9)	11,7 (10-12)	4,5 (1,4-7,4)	8 (4-11,1)
TP %	47 (37- 62)	73 (52-84)	60 (30-74)	74 (63-95)	60 (40-75)
INR	1,72 (1,4-2,09)	1,24 (1,1-1,64)	1,46 (1,17-2,59)	1,24 (0,95-1,39)	1,46 (1,2-2,05)
TOTAL	21 (48,8)	13 (30,2)	5 (11,6)	4 (9,3)	43

Abreviaturas: VHA: Virus Hepatitis A; VHB: Virus Hepatitis B; VHC: Virus Hepatitis C; VHE: Virus Hepatitis E; IHA: Insuficiencia hepática aguda.

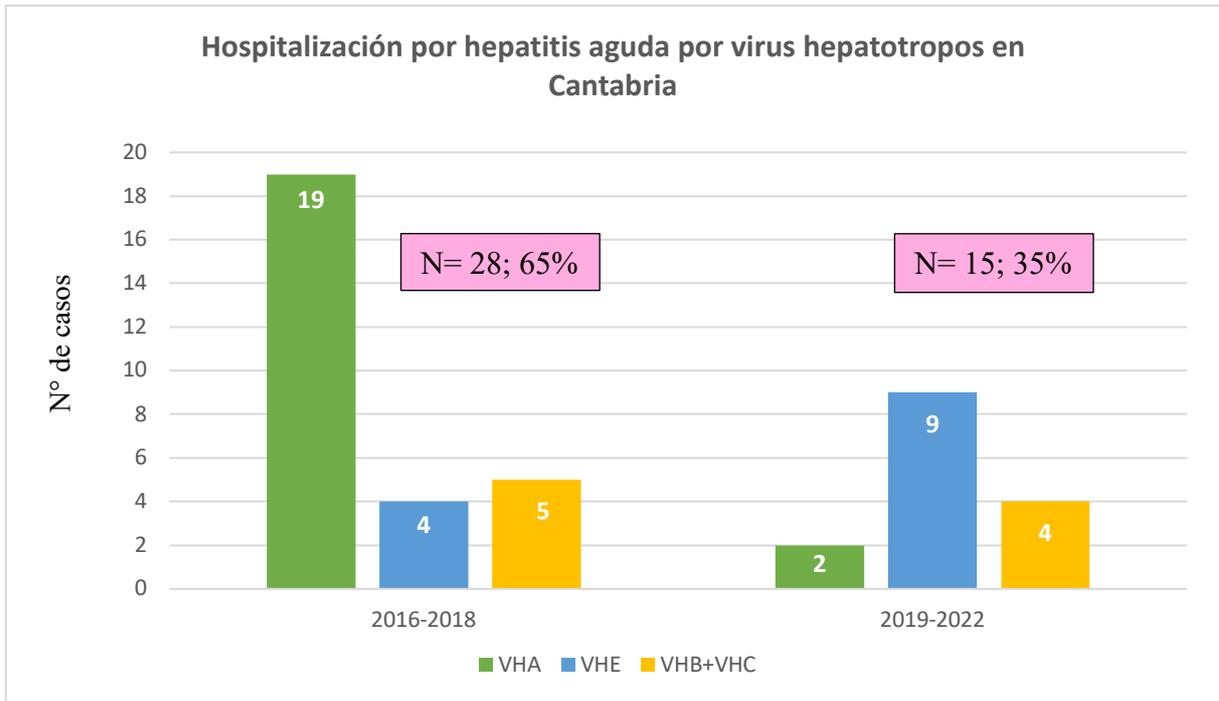


Figura 13. Hospitalización por hepatitis aguda por virus hepatotropos en Cantabria dividido en los dos periodos de estudio. Abreviaturas: VHA: Virus Hepatitis A; VHB; Virus Hepatitis B; VHC: Virus hepatitis C VHE: Virus Hepatitis E.

DISCUSIÓN

El presente trabajo ha evaluado la epidemiología y características clínicas de la hepatitis aguda E en Cantabria entre los años 2016 y 2022. Los resultados obtenidos confirman un aumento del número de casos de hepatitis aguda por el VHE a partir de esa fecha. Este hallazgo es de importancia relevante por distintos motivos. En primer lugar, representa la primera estimación del problema de la hepatitis aguda E en Cantabria. En segundo lugar, la “seroprevalencia” que hemos podido inferir de forma indirecta a partir de los resultados positivos de IgG frente VHE en nuestra Comunidad también corroboran un incremento a lo largo del estudio. Por último, nuestro estudio confirma los hallazgos que se han comunicado en otros países desarrollados, indicando que la hepatitis E autóctona causada fundamentalmente por el genotipo 3 del VHE es un problema real en el mundo occidental (26, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44).

De hecho, hasta hace poco se creía que los casos de hepatitis aguda E en los países industrializados eran casos importados tras un viaje a zonas endémicas y estaban causados por los genotipos 1 o 2 del VHE e incluso se confundían con casos de hepatitis tóxica por fármacos o productos de herboristería (45, 46, 47, 48). Sin embargo, en estos últimos años se ha confirmado la existencia de casos autóctonos esporádicos de hepatitis aguda E causada fundamentalmente por el genotipo 3 y en menor medida por el genotipo 4 (28) por transmisión zoonótica o alimentaria (figuras 2 y 4) (26, 35, 38, 39, 40, 43, 44). En algunas regiones, como Escocia, la hepatitis E es la causa principal de hepatitis viral aguda (41) y actualmente es la segunda en relevancia en nuestro país (42), especialmente en la cordillera cantábrica (49, 50). Debido a este fenómeno, se considera ahora la hepatitis E aguda como una enfermedad emergente en nuestro medio y se puede estimar de forma indirecta su importancia por los estudios de seroprevalencia recientemente publicados.

Los estudios poblacionales estiman una seroprevalencia global de IgG anti-HEV del 12,47 % (25). En los Estados Unidos las cifras oscilan entre el 6 y el 21 % (51) y ésta varía en Europa probablemente debido a la falta de ensayos específicos de genotipos y a la amplia diversidad de métodos empleados para detectar anticuerpos contra el virus, que varían en sensibilidad y especificidad. Entre los países europeos se han reportado seroprevalencias que oscilan entre el 0,8% y el 50 %. Por ejemplo, 13 % en el Reino Unido, 2,7 % en Italia, 1,9 % en los Países Bajos, 9,3 % en Suecia, 16,8 % en Alemania, 1,5 % en San Marino y el 7,3 % en España (52, 53). Los datos también son variables al estudiar los donantes de sangre y pueden ser tan divergentes como del 4,7 % en Escocia, del 19,9% en Cataluña y del 52,2 % en el suroeste de Francia (52, 54).

Además, en estos estudios poblacionales de países industrializados se objetiva que la seroprevalencia de IgG anti-VHE aumenta con la edad y el sexo masculino (40, 51, 55). Este hecho ha sido corroborado en nuestro trabajo en el que observamos que el mayor número de casos de IgG anti-VHE acontecía en varones y en edades comprendidas entre los 61-70 años (figuras 10 y 11).

Este mismo ocurre al investigar los casos hepatitis aguda por VHE en países industrializados, donde también predominan los casos en varones y de edad avanzada

(44). Nuestro trabajo corrobora estos resultados donde observamos un predominio de varones (69%, Tabla 1), con una edad media al diagnóstico de 62 años (Tabla 1), que es ligeramente inferior a lo descrito en los pacientes de Reino Unido (56) y Estados Unidos (57) respectivamente (63,7 años y 67 años).

Algunas revisiones han observado mayor número de casos de hepatitis aguda por el VHE en zonas rurales en comparación con áreas urbanas (25). Este hecho ha sido corroborado en nuestro trabajo (75,4% vs 24,6%, Tabla 1). Por otro lado, recientemente en la República Checa se encontró una mayor incidencia de hepatitis aguda E durante las estaciones de verano e invierno (40). En nuestra cohorte los casos se concentraron entre las estaciones de primavera y verano (62,3%) (Tabla 1). Dado el carácter retrospectivo de nuestro estudio no podemos extraer conclusiones respecto de este dato epidemiológico.

Como ya hemos comentado, en España y en el resto de los países industrializados, la hepatitis E está causada fundamentalmente por el genotipo 3 y es la causa de los casos autóctonos relacionados con la ingestión de carne cruda o poco cocinada de cerdo, jabalí u otros animales en los que la hepatitis E se considera una zoonosis (Figuras, 2, 4 y 5). También se han detectado casos de transmisión del VHE a través del consumo de mariscos crudos o contaminados, así como por el consumo de agua contaminada en algunos brotes de hepatitis E (27, 39, 42, 52). Se ha demostrado que las profesiones que implican el contacto con animales infectados y alimentos contaminados como son los ganaderos, veterinarios, manipuladores de alimentos y trabajadores de mataderos tienen mayor riesgo de infectarse. Otra vía potencial de transmisión incluye la transfusión de hemoderivados contaminados por el VHE (34, 54, 58).

En nuestro estudio, la fuente de infección fue desconocida en la mayoría de los casos (89,9%, Tabla 1), refiriendo en 6 casos el consumo de carne cruda o poco cocinada, un caso el consumo de agua contaminada, y 4 pacientes tenían una profesión de riesgo (tres ganaderos y un manipulador de alimentos). En cuanto a la transmisión del VHE entre homosexuales, actualmente no hay evidencia que sugiera que esta vía de transmisión sea frecuente en esta población (59). En nuestro estudio 2 varones tenían sexo con otros hombres. El carácter retrospectivo del estudio impidió la recogida completa de variables tan importantes como el modo de transmisión, y por ello la mayoría de los casos de nuestro análisis no tienen una fuente de infección conocida, y tampoco podemos establecer de forma fehaciente que en los 2 varones que tenían sexo con hombres, esta fuera la vía de transmisión.

Un trabajo publicado recientemente sugiere que los pacientes diabéticos tenían más riesgo de desarrollar HAG por VHE en comparación con los pacientes sin diabetes (60). Nuestro estudio no fue capaz de confirmar estos resultados.

La hepatitis icterica y el patrón de daño hepatocelular (81%, Tabla 2) fue la forma de presentación más frecuente en nuestro trabajo (49,3%, Tabla 1). Este hecho ha sido corroborado en estudios previos donde la prevalencia de ictericia oscila entre el 24 y el 51% (61). Un 13% de los pacientes de nuestro estudio presentó HAG (Tabla 1). En ninguno de estos pacientes el cuadro progresó a IHA ni precisó de trasplante hepático. Es de destacar que, entre los pacientes con enfermedad hepática previa, los de etiología

alcohólica se manifestaron como hepatitis icterica a diferencia de los de etiología MAFLD (Tabla 4) y, solo se descompensaron los 2 pacientes del grupo con HAG (Tablas 1, 3 y 4). Este es un hecho bien conocido, que los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden descompensarse o desarrollar un fallo agudo sobre crónico (ACLF) tras infectarse por ejemplo por el virus de la gripe, el SARS-CoV-2 o por virus hepatotropos como el VHB y el VHA, de ahí la importancia de los programas de vacunación en estos pacientes (62, 63, 64). Centrándonos en el VHE, este virus también es capaz de descompensar a los pacientes con enfermedad hepática crónica (65, 66, 67, 68) siendo especialmente susceptibles los pacientes con cirrosis alcohólica (69). Por tanto, en base a nuestros resultados y lo reportado en la literatura, los pacientes con enfermedad hepática crónica son un grupo especial de riesgo en los que debemos de extremar las medidas preventivas incluida la vacunación como expondremos más adelante.

La asociación entre inmunodepresión y gravedad de la hepatitis E ha sido evidenciada en estudios previos (26, 32, 70). En nuestro trabajo, el 25,4 % de los pacientes con hepatitis aguda E estaban inmunodeprimidos, incluidos los receptores de trasplante de órgano sólido (Tablas 1, 3 y 5). La infección fue más grave en este subgrupo de pacientes, aunque no alcanzó la significación estadística (a pesar del fallecimiento de un paciente con carcinoma orofaríngeo) (Tablas 3 y 5).

Además, es importante resaltar la frecuente necesidad de asistencia sanitaria hospitalaria que lleva aparejada la hepatitis E (42, 71). En nuestro estudio, hasta el 18% de los pacientes requirieron ingreso hospitalario. Dicho ingreso estuvo condicionado tanto por la sintomatología acompañante como por la gravedad de la hepatitis. Para evaluar la importancia de este evento, en nuestro trabajo se recogieron retrospectivamente todos los casos de hepatitis aguda viral (A-E) que requirieron ingreso hospitalario en el HUMV entre enero 2016 a octubre de 2022 (Tabla 7) y se compararon dos periodos de estudio (enero 2016-diciembre 2018 y enero 2019-octubre 2022) (Figura 13). A diferencia de lo observado durante el periodo 2016-18, durante el 2º periodo la etiología más frecuente fue la relacionada con el VHE (Figura 13). Por tanto, estos datos ponen de relieve un cambio etiológico respecto a la hospitalización por hepatitis por virus hepatotropos, dejando la hepatitis A de ser la causa predominante, sustituyéndose por la hepatitis E.

En ocasiones la hepatitis aguda por VHE puede progresar a HAG, IHA o cronificarse en pacientes inmunodeprimidos como en el trasplante de órgano sólido o el trasplante de médula ósea (Figura 2) (26, 32, 68, 70). En estas circunstancias está indicado el tratamiento con ribavirina (RBV). En nuestra serie, 13 pacientes recibieron tratamiento con RBV (Tablas 5 y 6). 10 de los 13 pacientes (77%) tenían una enfermedad crónica de base o recibían tratamiento inmunodepresor. Es de destacar que todos los pacientes tratados obtuvieron una respuesta viral sostenida con RBV, a excepción del paciente que falleció por carcinoma orofaríngeo.

Como ya avanzamos previamente, de todo lo expresado se destila la necesidad de tener una vacuna eficaz contra el VHE. En 2011, se registró en China una vacuna recombinante para prevenir la infección por VHE. Tras el ensayo clínico realizado en Jiangsu, se observó que la vacuna era inmunogénica, eficaz y bien tolerada y no se observaron eventos

adversos graves relacionados con la misma. La inmunización con esta vacuna indujo anticuerpos contra el VHE y proporcionó protección contra la hepatitis E durante un tiempo de hasta 4,5 años. La vacuna (VHE 239) está disponible en China desde octubre de 2012 y está indicada en adultos sanos de ≥ 16 años, incluidos manipuladores de animales y alimentos, estudiantes, miembros de las fuerzas armadas, mujeres en edad fértil y viajeros a áreas endémicas. Fuera de China, la primera campaña de vacunación contra la hepatitis E fue implementada en marzo de 2022 en respuesta a un brote de hepatitis E en un campamento en Bentiu (Sudán del Sur).

Actualmente, no hay datos disponibles sobre la vacunación contra el VHE en niños, personas con afecciones subyacentes como la cirrosis hepática o poblaciones inmunodeprimidas (72).

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones que deben de tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, y tal vez lo más importante, es el carácter retrospectivo del estudio que impidió la recogida completa de variables tan importantes como el modo de transmisión. En segundo lugar, el laboratorio de microbiología no genotipa el VHE, y se presupone que los casos autóctonos están causados por el genotipo 3. En cualquier caso, los datos obtenidos son coherentes con lo previamente publicado y creemos que deben de ser tenidos en cuenta.

Por todo lo expuesto, los datos de nuestra investigación sugieren que la hepatitis E es un problema de salud en nuestra comunidad y hasta tener los datos de la vacuna contra el VHE de los ensayos de fase 3 en poblaciones en riesgo y su papel en el control de los brotes de hepatitis E, la prevención sigue siendo el enfoque más efectivo. Es necesario para combatirla mantener los estándares de calidad en los suministros públicos de agua y seguir las prácticas higiénicas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (73).

Por tanto, sigue siendo necesario un programa de vigilancia epidemiológica de la infección por el VHE y la implementación de un programa de cribado rutinario de la misma ante toda sospecha de hepatitis aguda en nuestra Comunidad (45, 46, 47, 48).

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1. La hepatitis E autóctona es un problema real en Cantabria.
2. Al igual que en otros países industrializados se confirma a lo largo del periodo de estudio un aumento progresivo del número de casos de hepatitis E en nuestra comunidad y fue la causa principal de hospitalización por hepatitis viral (A-E) en los dos últimos años de nuestro estudio.
3. El 13 % de los casos de hepatitis E tuvieron un curso grave y fue causa de descompensación en pacientes con hepatopatía previa.
4. Por tanto, estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de los programas de vacunación, vigilancia epidemiológica, educación sanitaria, y de cribado de la misma ante la sospecha de hepatitis aguda.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por brindarme la oportunidad de realizar esta carrera y en especial a mi madre, por creer en mí. También a mis abuelos, por su ilusión al ver que estoy cumpliendo los sueños que ellos no pudieron alcanzar.

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a mi compañero de vida, David, quien ha sido mi fuente de paz y felicidad a lo largo de estos años. También a su familia, que siento como mía, por el cariño que me dan.

A todos los amigos que medicina me ha permitido conocer y que me llevo para siempre.

A los médicos y residentes que me han formado durante la carrera y me han ido llenando de ilusión.

Y, por último, gracias a Emilio y Antonio por depositar su confianza en mí y estar siempre dispuestos a ayudarme, por implicarse tanto y guiarme en este trabajo.

A todos, gracias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khuroo, MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med.* 1980 Jun;68(6): 818-24. doi: 10.1016/0002-9343(80)90200-4.
2. Khuroo MS, Khuroo, MS, Khuroo NS. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol*, 2016 Aug 21;22(31): 7030-45. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.7030.
3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983, 20(1): 23-31. doi.org/10.1159/000149370.
4. Guerra JAAA, Kampa KC, Morsoletto DGB, et al. Hepatitis E: A Literature Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2017; 5(4): 376-83. doi: 10.14218/JCTH.2017.00012.
5. Wang, L., Wang, L. (2016). Animal Models for Hepatitis E Virus. In: Wang, Y. *Hepatitis E Virus. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 948. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0942-0_9.
6. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR. . Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the fulllength viral genome. *Virology.* 1991 Nov;185(1): 120-31. doi: 10.1016/0042-6822(91)90760-9.
7. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012; 379(9835): 2477-88. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7.
8. Lhomme S, Legrand-Abravanel F, Kamar N, Izopet, J. (2019). Screening, diagnosis and risks associated with Hepatitis E virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Jun;17(6): 403-18. doi: 10.1080/14787210.2019.1613889.
9. Yin X, Ambardekar C., Lu Y, Feng Z. Distinct entry mechanisms for nonenveloped and quasi-enveloped hepatitis E viruses. *J Virol.* 2016 Mar 28;90(8): 4232-42. doi: 10.1128/JVI.02804-15.
10. Wißing MH, Brüggemann Y, Steinmann E, Todt D. Virus–host cell interplay during hepatitis E virus infection. *Trends in Microbiol* 2021;29(4):309-19. doi.org/10.1016/j.tim.2020.07.002.
11. Marion O., Lhomme S., Nayrac M, Dubois M, Pucelle M, Requena M, et al. Hepatitis E virus replication in human intestinal cells. *Gut*, 2020; 69(5): 901-10. doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319004.
12. Choi C, Chae, C. Localization of swine hepatitis E virus in liver and extrahepatic tissues from naturally infected pigs by in situ hybridization. *J Hepatol* 2003;38(6): 827-32. doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00115-6.
13. Krain LJ, Nelson K E, Labrique AB. (2014). Host immune status and response to hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 7(1): 139-65. doi.org/10.1128/CMR.00062-13.
14. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P. (2014). Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol* 2014; 95(6): 1266-71. doi.org/10.1099/vir.0.063602-0.
15. Zhou X, Huang F, Xu L, Lin Z, de Vrij F, Ayo-Martin AC., et al. (2017). Hepatitis E virus infects neurons and brains. *J Infec Dis.* 2017; 215(8): 1197-1206. doi.org/10.1093/infdis/jix079.
16. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018 Jun;68(6): 1256-71. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005.

17. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012; 55(4): 988-97. doi: 10.1002/hep.25505.
18. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, et al. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(1): 116-38. doi: 10.1128/CMR.00057-13.
19. Tsang TH, Denison EK, Williams HV, et al. Acute hepatitis E infection acquired in California. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(3): 618-9. doi: 10.1086/313730.
20. Dalton HR, Fellows HJ, Gane EJ, et al. Hepatitis E in new zealand. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(8): 1236-40. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04894.x
21. Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, et al. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol*. 2005 Jul;76(3): 341-9. doi: 10.1002/jmv.20364.
22. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol*. 2016 Sep; 82: 9-16. doi: 10.1016/j.jcv.2016.06.010.
23. Hoofnagle JH, Kenrad E, Purcell Robert H. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1237-44. doi: 10.1056/NEJMra1204512.
24. Kamar N, Izopet J, Pavio N, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 16; 3: 17086. doi: 10.1038/nrdp.2017.86
25. Li P, Liu J, Li Y, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020 ;40(7):1516-28. doi: 10.1111/liv.14468
26. Webb GW, Dalton HR. Hepatitis E: an expanding epidemic with a range of complications. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(7):828-32. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.039.
27. Diez-Valcarce M, Kokkinos P, Söderberg K, et al. Occurrence of human enteric viruses in commercial mussels at retail level in three European countries. *Food Environ Virol*. 2012; 4(2):73-80. doi: 10.1007/s12560-012-9078-9.
28. Garbuglia AR, Scognamiglio P, Petrosillo N, et al. Hepatitis E virus genotype 4 outbreak, Italy, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(1):110-14. doi: 10.3201/eid1901.120983.
29. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, et al. Systematic review: acute liver failure - one disease, more than 40 definitions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun; 35(11):1245-56.
30. Pischke S, Hartl J, Pas SD, et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1082-95. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.016.
31. Riveiro-Barciela M, Rodríguez-Frías F, Buti M. Hepatitis E virus: new faces of an old infection. *Ann Hepatol*. 2013 Nov-Dec;12(6):861-70.
32. Ma Z, de Man RA, Kamar N, et al. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. *J Hepatol*. 2022; 77(4): 1109-23. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.006.
33. Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F, et al. Hepatitis E infection in acute sporadic hepatitis in Spain. *Lancet*. 1993; 341(8856):1355-6. doi: 10.1016/01406736(93)90874-g.
34. Pina S, Buti M, Cotrina M, et al. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *J Hepatol*. 2000; 33(5): 826-33. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80316-5.

35. Guillois Y, Abravanel F, Miura T, et al. High proportion of asymptomatic infections in an outbreak of hepatitis E associated with aspartic-acid roasted piglet, France, 2013. *Clin Infect Dis* 2016; 62:351-7. doi: 10.1093/cid/civ862
36. Zaaijer HL. No artifact, hepatitis E is emerging. *Hepatology* 2014; 62: 654. doi: 10.1002/hep.27611
37. Antón A, Ribes C, Izquierdo A, Eliecer M, Cuadrado A, Puente A, Fortea JI, et al. Hospitalización por hepatitis aguda por virus hepatotrópicos en Cantabria. *Epidemiología y curso clínico. Gastroenterol Hepatol* 2023; 46 (Supl 2): 174.
38. Capai L, Charrel R, Falchi A. Hepatitis e in high-income countries: What do we know? and what are the knowledge gaps? *Viruses*. 2018; 10 (6): 285. doi: [10.3390/v10060285](https://doi.org/10.3390/v10060285)
39. Echevarría J, Fogeda M y Avellón A. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis E en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33 (4): 281-6. doi: 10.1016/j.eimc.2013.11.009.
40. [Mihalčin](#) M, Husova L, Vasickova P et al. Hepatitis E - epidemiology and clinical course in the largest cohort in the Czech Republic. *Arch Med Sci*. 2022; 18(5):1395-98. doi: 10.5114/aoms/152338.
41. Kokki I, Smith D, Simmonds P, et al. Hepatitis E virus is the leading cause of acute viral hepatitis in Lothian, Scotland. *New Microbes New Infect*. 2016; 10: 6-12. doi: [10.1016/j.nmni.2015.12.001](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.12.001)
42. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Rando-Segura A, et al. Etiologies and features of acute viral hepatitis in Spain. *Clin Gastroenterology Hepatol*. 2021; 19 (5): 1030-37. doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.006
43. Monteserín-Ron L, Jiménez-Palacios M, Linares-Torres P, et al. Autochthonous acute hepatitis E: An increasingly frequent diagnosis. clinical-epidemiological analysis of our experience. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017; 109: 344-9. doi: 10.17235/reed.2017.4258/2016.
44. Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases. 2005 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22 (26):30561. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.26.30561.
45. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26:1429-35. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03504.x.
46. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011;141:1665-72. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.051.
47. Fontana RJ, Engle RE, Hayashi PH, et al. Incidence of Hepatitis E Infection in American Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury Is Low and Declining: The DILIN Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2022 Sep 1;117(9):1462-1470. doi: 10.14309/ajg.0000000000001869
48. Sanabria-Cabrera J, Sanjuán-Jiménez R, Clavijo E, et al. 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 Jul;41(7):1523-1531. doi: 10.1111/liv.14713.
49. Echevarría JM, Fogeda M, Avellón A. Update of cases of acute hepatitis E confirmed by the National Centre of Microbiology (Spain, 2004-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31 (1): 57-8. doi: [10.1016/j.eimc.2012.06.008](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.06.008)

50. Echevarría JM, Fogeda M, Avellón A. Diagnosis of acute hepatitis E by antibody and molecular testing: a study on 277 suspected cases. *J Clin Virol.* 2011; 50 (1):69–71. doi: [10.1016/j.jcv.2010.09.016](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.09.016)
51. Pisano M, Campbell C, Anugwom C, et al. Hepatitis E virus infection in the United States: Seroprevalence, risk factors and the influence of immunological assays. *PLoS One.* 2022; 17 (8): e0272809. doi: 10.1371/journal.pone.0272809.
52. Clemente-Casares P, Ramos-Romero C, Ramirez-Gonzalez E, Mas A. Hepatitis E virus in industrialized countries: The silent threat. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 9838041. doi: [10.1155/2016/9838041](https://doi.org/10.1155/2016/9838041).
53. Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Epidemiology of hepatitis E virus in European countries. *Int JMol Sci.* 2015; 16: 25711-43. doi: 10.3390/ijms161025711.
54. Sauleda S, Ong E, Bes M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion.* 2015; 55:972-9. doi: 10.1111/trf.12929.
55. Buti M, Domínguez A, Plans P, et al. Community-Based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 3(12):1328-32. doi: 10.1128/CVI.00255-06.
56. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26:1429-35. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03504.x.
57. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2011;141:1665-72. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.051.
58. Kraef C, Schlein C, Hiller J, et al. Course of HEV viremia and anti-HEV IgM/IgG response in asymptomatic blood donors. *J Clin Virol.* 2018; 105:26-30. doi: [10.1016/j.jcv.2018.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.05.013).
59. Alberts CJ, Schim van der Loeff MF, Sadik S, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and determinants in various study populations in the Netherlands. *PLoS One.* 2018. 17; 13(12): e0208522. doi: 10.1371/journal.pone.0208522.
60. Rashid H, Khan MR, et al. Variable outcome of acute viral hepatitis in diabetic and nondiabetic patients in Bangladesh. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2019;9(1): 20-22. doi: [10.5005/jp-journals-10018-1290](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1290)
61. Zhang S, Chen C, Peng J et al. Investigation of underlying comorbidities as risk factors for symptomatic human hepatitis E virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45, (5): 701-13. doi.org/10.1111/apt.14188.
62. Van Kerkhove MD, Vandemaële KAH, Shide V, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011; 8(7):e1001053. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053.
63. Shafran N, Issachar A, Shochat T, et al. Abnormal liver tests in patients with SARS-CoV-2 or influenza-prognostic similarities and temporal disparities. *JHEP Rep* 2021 Jun;3(3):100258. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100258.
64. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021; 74(3):567-577. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.024
65. Frias M, López-López P, Rivero A et al. Role of Hepatitis E Virus Infection in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:9098535. doi: [10.1155/2018/9098535](https://doi.org/10.1155/2018/9098535).

66. 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; 42:574-81. doi: [10.1111/apt.13309](https://doi.org/10.1111/apt.13309).
67. Aggarwal R. Hepatitis E: clinical presentation in disease-endemic areas and diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2013; 33:30-40. doi: 10.1055/s-0033-1338112.
68. Tank A, Balaban H. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(37):5543-60. doi: [10.3748/wjg.v26.i37.5543](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5543)
69. Fantilli AC, Trinks J, Marciano S, et al. Unexpected high seroprevalence of hepatitis E virus in patients with alcohol-related cirrhosis. *Plos One.* 2019; 14(10): e0224404. doi: [10.1371/journal.pone.0224404](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224404).
70. Hansrivijit P, Trongtorsak T, Puthenpura MM, et al. Hepatitis E in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(12): 1240-54. doi: [10.3748/wjg.v27.i12.1240](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i12.1240).
71. Wasuwanich P, Ingviya T, Thawillarp S, et al. Hepatitis E-Associated Hospitalizations in the United States: 2010-2015 and 2015-2017. *J Viral Hepat.* 2021;28(4):672-81. doi: 10.1111/jvh.13458.
72. Peron JM, Larrue H, Izopet J, Buti M, The pressing need for a global HEV vaccine, *Journal of Hepatology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.024>.
73. World Health Organization. Hepatitis E. [cited 19 January 2021]. In: World Health Organization [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis#:~:text=Symptoms,%20after%20onset%20of%20the%20disease>.

APÉNDICE

Parte de este trabajo ha sido presentado como **póster** en el 48º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid; 15-17 de marzo 2023.:

Ángela Antón; Carmen Ribes; **Andrea Izquierdo**; María Eliecer; **Antonio Cuadrado**; Ángela Puente; José Ignacio Fortea; Jorge Calvo; Javier Crespo; **Emilio Fábrega**. Hospitalización por hepatitis aguda por virus hepatotrópicos en Cantabria. Epidemiología y curso clínico. Gastroenterol Hepatol 2023; 46 (supl 2): 174.



Gastroenterología y Hepatología

Publicación oficial de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, Asociación Española de Gastroenterología y Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

Volumen 46, Suplemento 2, Marzo 2023

48.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de marzo de 2023



Incluida en: Science Citation Index Expanded, MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECIS), Índice Médico Español (IME) y SCOPUS.

www.elsevier.es/gastroenterología

ISSN: 0210-5705

Albert Pardo Balteiro^{1,2}, Joaquín Ruiz Herrero^{1,2}
y Joan Carles Quer Boniquet^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España. ²Institut d'Investigació Sanitària Pere i Virgili (IISPV), Tarragona, España. ³CSMA-Tarragona, Institut Pere Mata, Tarragona, España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La población psiquiátrica se considera un colectivo vulnerable con especiales dificultades de accesibilidad a los dispositivos de diagnóstico y tratamiento de la HCC. La seroprevalencia de la enfermedad en la población psiquiátrica no es bien conocida y oscila entre el 4 y el 17%. Son escasos los datos publicados referentes a nuestro país. Se ha implementado una estrategia asistencial multidisciplinar para el cribado, diagnóstico y tratamiento de la HCC en pacientes con patología psiquiátrica atendidos en el CSMA de nuestra ciudad, en la que la población estudiada y atendida no se mueve de su entorno asistencial habitual. Los objetivos son evaluar la prevalencia de HCC en esta población y valorar la rentabilidad del circuito establecido para su diagnóstico y tratamiento.

Métodos: Estudio observacional prospectivo. Se presentan datos preliminares con un periodo analizado de 9 meses (enero-septiembre 2022). Se ofrece cribado rápido con determinación de Ac.VHC en saliva (ORAQUICK® HCV). En los casos positivos se realiza determinación de RNA-VHC. En casos con infección demostrada se lleva a cabo estudio de interacciones (Farmacia-Psiquiatría) y prescripción del tratamiento. Se realiza la visita clínica, elastografía e inicio del tratamiento en el mismo día. La medicación es facilitada a los pacientes y se controla la adherencia en el propio CSMA.

Resultados: Se ha ofrecido el cribado a 610 individuos, 349 han aceptado su inclusión (57,2%). 50% son hombres; edad mediana 47 años; 39% con trastorno psicótico, 13% trastorno bipolar; 32% con antecedente de factor de riesgo. Se ha detectado Ac.VHC en 9 casos (seroprevalencia 2,6%), 6 hombres, edad mediana 52 años, 8 de ellos con historia de consumo de drogas. De los 9 casos, 3 tienen RNA-VHC positivo (prevalencia 0,85%), dos de ellos con criterios de no respuesta a un tratamiento previo con interferón-ribavirina. Dos han finalizado la fase de tratamiento con sofosbuvir-velpatasvir-12 semanas (carga viral indetectable), con buena adherencia y sin requerir modificaciones importantes de su terapia psiquiátrica habitual, y el tercero está pendiente de iniciarlo. Del resto de casos, 5 ya habían sido tratados previamente y siguen curados, el restante, sin factor de riesgo, con criterios de resolución espontánea.

Conclusiones: En nuestros resultados preliminares la tasa de inclusión en el programa ha sido aceptable. La seroprevalencia de VHC detectada en la muestra analizada es claramente superior a la descrita para la población general y se asocia a la existencia de historia de consumo de drogas. La prevalencia de infección actual detectada (0,85%) duplica la descrita para la población general. Hemos detectado 4 casos con resultado falso negativo en el test de cribado. Los casos tratados han presentado una adherencia excelente y han requerido escasas modificaciones de su terapia psiquiátrica. La mayoría de los seropositivos ya habían sido diagnosticados y tratados previamente.

V-83. HOSPITALIZACIÓN POR HEPATITIS AGUDA POR VIRUS HEPATOTRÓPICOS EN CANTABRIA. EPIDEMIOLOGÍA Y CURSO CLÍNICO

Ángela Antón Rodríguez¹, Carmen Ribes Peiró¹,
Andrea Izquierdo Pérez¹, María Eliecer Cano^{1,2},
Antonio Cuadrado^{1,2,3}, Ángela Puente^{1,2,4}, José Ignacio Fortea^{1,2,4},
Jorge Calvo^{1,2}, Javier Crespo^{1,2,4} y Emilio Fábrega^{1,2,4}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²Universidad de Cantabria,

Santander, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁴Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

Introducción: La hepatitis aguda por virus hepatotrópicos (A-E) suele seguir un curso clínico benigno. Sin embargo, ocasionalmente los pacientes requieren ingreso hospitalario y pueden progresar a hepatitis grave o insuficiencia hepática aguda. El objetivo del presente trabajo ha sido analizar la epidemiología y curso clínico de los pacientes adultos hospitalizados por hepatitis aguda por virus hepatotrópicos (A-E) en Cantabria.

Métodos: Se recogieron retrospectivamente todos los casos de hepatitis aguda por virus hepatotrópicos que requirieron hospitalización en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de enero de 2016 a octubre de 2022. Se compararon dos periodos (enero 2016-diciembre 2018 y enero 2019-octubre 2020).

Resultados: En el periodo de estudio precisaron ingreso hospitalario un total de 43 pacientes (81,4% varones, con una mediana de edad de 45 años (rango 38-54); 90,7% de nacionalidad española). La etiología más frecuente fue el virus de la hepatitis A (VHA) (n = 21, 48,8%), seguidos por el virus de la hepatitis E (VHE) (n = 13; 30,2%), virus de la hepatitis B (VHB) (n = 5; 11,6%), y virus de la hepatitis C (VHC) (n = 4; 9,3%). Los principales mecanismos de transmisión fueron la vía sexual y el uso de drogas por vía parenteral. En el 42,9% de los casos de hepatitis aguda por VHA se confirmó la transmisión sexual. Al comparar ambos periodos, se observó un mayor número de hospitalizaciones en el primer periodo (n = 28) que en el segundo (n = 15), predominando en el primero los casos por VHA (n = 19, 67,9%), frente al VHE (n = 4, 14%) y otros virus (n = 5, 17,9%). Sin embargo, en el segundo periodo esta tendencia cambió predominando los casos por VHE (n = 9, 60%), frente al VHA (n = 2, 13,3%), y otros virus (n = 4, 26,7%), p = 0,001. 16 pacientes presentaron hepatitis grave (75% relacionados con el VHA y 18,8% por el VHE), y 2 pacientes insuficiencia hepática aguda (uno por VHE que se resolvió sin necesidad de trasplante y otro por VHB, que finalmente falleció).

Conclusiones: Nuestros resultados reafirman la necesidad de optimización de las actuales medidas de prevención e intensificar programas de vacunación tanto contra el VHA y el VHB, y la necesidad de su implementación contra el VHE.

V-84. INTERFERÓN-FOBIA: ¿PUEDE QUEDAR UN REMANENTE DE PERSONAS CON VHC ACTIVA PARA RESCATAR?

Carmen Ribes¹, Joaquín Cabezas¹, Aitziber Illario²,
Carlos Gutiérrez¹, Víctor Echavarría¹, Ángela Antón¹,
Andrea González¹, Sara Alonso¹, Susana Llerena¹ y Javier Crespo^{1,3}

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ³Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España.

Introducción: La erradicación del VHC se apoya en estrategias de microeliminación. Este ellas la recuperación de pacientes perdidos con infección activa desde las bases de microbiología. Cambiando de perspectiva es posible que pacientes en quien se indicara un tratamiento basado en interferón y no alcanzara la respuesta viral sostenida (RVS) se encuentren perdidos en el sistema sin evaluación analítica posterior.

Métodos: Búsqueda activa de sujetos tratados con regímenes que contengan interferón en nuestro centro. Primera fase: revisión de las bases de datos de farmacia y registros del servicio de Diges-