

**Documento de consenso de GEHEP perteneciente a la Sociedad Española
de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre el
diagnóstico, manejo y prevención de la infección por el virus de la
Hepatitis E**

www.seimc.org

FEBRERO 2018

Comité de redacción:

Coordinador:

Antonio Rivero Juárez *Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba.*

Redactores:

Luis E. Morano Amado *Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. Vigo.*

Antonio Aguilera *Complejo Hospitalario Universitario Santiago (CHUS) & Universidad de Santiago. Santiago de Compostela.*

Nicolás Merchante *Hospital Universitario Virgen de Valme. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Sevilla.*

Miguel García Deltoro *Consorcio General Hospital Universitario de Valencia. Valencia.*

José Antonio Oteo *Hospital Universitario San Pedro. Logroño
Centro de investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR).*

Revisores:

Francisco Téllez *Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz*

Juan Macías *Hospital Universitario Virgen de Valme. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Sevilla*

Ana Avellón *Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

Federico García *Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria IBS. Granada.*

Juan Antonio Pineda *Hospital Universitario Virgen de Valme. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Sevilla*

Antonio Rivero *Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba.*

Rafael Granados *Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.*

María Teresa Pérez Gracia *Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad CEU Cardenal Herrera. Valencia*

Christian Gortazar *Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos (IREC-CSIC-UCLM). Ciudad Real.*

David Rodríguez Lázaro *Facultad de Ciencias. Universidad de Burgos. Burgos.*

Índice de contenidos

1. Introducción

1.1. Justificación, objetivos y alcance	7
1.2. Metodología	8
1.3. Abreviaturas	9

2. ¿Quién debe ser cribado frente al virus de la Hepatitis E?

2.1. Hepatitis aguda	11
2.2 Hepatitis crónica	13
2.3. Contactos o convivientes de un paciente con infección por VHE	15
2.4. Donantes de órgano sólido y donantes de sangre	15
2.5. Paciente con manifestaciones extrahepáticas	17
2.6. Paciente con sospecha de hepatitis medicamentosa	20

3. ¿Cómo se diagnostica la infección por el virus de la hepatitis E?

3.1. Dinámica de los marcadores serológicos y virológicos del VHE en la hepatitis E aguda y crónica	21
3.2. Métodos diagnósticos de la infección por el VHE	23
3.2.1. Métodos de diagnóstico directo	23
3.2.1.1. Detección del Ag-VHE	23
3.2.1.2. Detección del ARN-VHE	24
3.2.2. Métodos de diagnóstico indirecto	25
3.2.2.1. Detección de Anticuerpos Anti-VHE-IgM	26
3.2.2.2. Detección de Anticuerpos Anti-VHE-IgG	26

3.2.2.3. Detección de Anticuerpos Anti-VHE-IgA	27
3.3. Criterios diagnósticos de la infección por el VHE	28

4. ¿A quién y cómo tratar la infección por el virus de la hepatitis E?

4.1. Hepatitis aguda	33
4.2. Hepatitis crónica	34
4.2.1. Reducción de la inmunodepresión	34
4.2.2. Tratamiento antiviral	35
4.3. Manifestaciones extrahepáticas	41

5. ¿Cómo debemos hacer el seguimiento de un paciente diagnosticado de infección por el virus de la hepatitis E?

5.1. Infección aguda	42
5.2. Infección crónica	47
5.3. Infección con manifestaciones extrahepáticas	48

6. ¿Qué medidas debemos recomendar para prevenir la infección por el virus de la hepatitis E?

6.1. Medidas generales en población general e inmunodeprimidos	50
6.2. Otras poblaciones y contactos	52
6.3. Vacunas	54

7. Referencias

58

8. Declaración de conflicto de intereses

73

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación, objetivos y alcance

La infección por el virus de la Hepatitis E (VHE) es una de las principales causas de hepatitis aguda tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, situándose como una enfermedad infecciosa de alta prevalencia e incidencia en Europa [1]. La infección por el VHE tiene mayor impacto clínico en poblaciones especialmente vulnerables, como pacientes inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y pacientes con hepatopatía base. Así, la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) la sitúa como una de las principales causas de muerte por hepatitis aguda de origen vírico a nivel mundial [2]. Por otro lado, no han sido elaboradas recomendaciones nacionales ni internacionales sobre su cribado, diagnóstico y tratamiento, lo que dificulta el manejo de los pacientes. Ello junto al hecho de que la infección por VHE no sea una enfermedad de declaración obligatoria en la mayoría de países, permite especular que su incidencia e impacto clínico puedan ser mayor del esperado. La *European Food Safety Authority* (EFSA) ha señalado que la infección por el VHE es un importante problema de salud pública en Europa debido a que la infección se transmite eficientemente por el consumo de alimentos de origen animal contaminados, y no existen protocolos ni planes específicos para su prevención en producción animal ni en cadenas de producción alimentaria [3]. Por último, no existen recomendaciones sobre el cribado de esta enfermedad en donantes de sangre, tejidos u órganos, lo que puede provocar que esta vía constituya una importante fuente de transmisión de la enfermedad [4].

Por todo ello, desde el *Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas* (GeHEP) de la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (SEIMC) se considera de gran relevancia la elaboración de un Documento de Consenso que sirva de ayuda en la toma de decisiones sobre el diagnóstico, manejo clínico-terapéutico y la prevención de la infección por el VHE.

1.2. Metodología

El Panel de expertos para la elaboración del documento está integrado por expertos en el manejo clínico, diagnóstico microbiólogo, tecnología de los alimentos, y veterinaria, en la infección por el VHE. Los integrantes del Documento de Consenso han aceptado participar voluntariamente y emitir una declaración de conflictos de interés. Estos expertos se han distribuido en 5 equipos de trabajo formados por un redactor y dos revisores que se han encargado de revisar los datos y evidencias más relevantes de las publicaciones científicas (PubMed; idiomas: español e inglés) y de las comunicaciones a los congresos más recientes (hasta el 12 de Noviembre de 2017) sobre cada uno de los aspectos identificados como claves para la elaboración del documento. El texto elaborado por cada redactor fue valorado por los revisores, con cuyos comentarios y alegaciones se elaboró el documento final para la discusión del Panel. Una vez realizados todos los capítulos, el documento fue discutido por el Panel en una reunión presencial llevada a cabo el día 17 de noviembre de 2017. Tras la incorporación de las modificaciones aprobadas y consensuadas en dicha reunión, el documento fue remitido de nuevo a los miembros del Panel para su aprobación final.

Posteriormente el documento fue hecho público durante 30 días en la página web de SEIMC para la realización de alegaciones al mismo. Las alegaciones fueron valoradas por el comité redactor y en su caso remitidas para su consideración por el Panel. Finalmente se elaboró el documento definitivo.

Las recomendaciones de estas guías se basan en la evidencia científica. La fuerza de la recomendación y gradación de las evidencias que la sustentan se basan en una modificación de los criterios de la *Infectious Diseases Society of America* [5]. Según estos criterios cada recomendación debe ofrecerse siempre (A), en general (B) u opcionalmente (C) y ello basado en los datos obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados con resultados clínicos o de laboratorio (I), de uno o más ensayos no aleatorizados o estudios observacionales de cohortes (II) o de la opinión de expertos (III).

1.3. Abreviaturas

Ácido ribonucleico (ARN); Alanina aminotransferasa (ALT); Antígeno (Ag); British Transplantation Society (BTS); European Food Safety Authority (EFSA); Fallo hepático agudo (FHA); Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS); Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas (GeHEP); Inmunoglobulina A (IgA); Inmunoglobulina G (IgG); Inmunoglobulina M (IgM); Líquido cefalorraquídeo (LCR); Miligramos día (mg/d); Nucleicacid Testing (NAT); Open Reading Frame (ORF); Organización Mundial de la Salud (OMS); Respuesta viral sostenida (RVS); Reverse transcription nested polymerase chain reaction (RT-nPCR); Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR); Ribavirina (RBV); Síndrome de Guillain-Barré (SGB); Sistema

nerviosos central (SNC); Sistema nervioso periférico (SNP); Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); Unidades internacionales por litro (UI/L); Virus de la hepatitis A (VHA); Virus de la hepatitis B (VHB); Virus de la hepatitis C (VHC); Virus de la hepatitis E (VHE); Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

2. ¿QUIÉN DEBE SER CRIBADO FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS E?

2.1. Hepatitis aguda

En los últimos años el número de casos de infección por el VHE en Europa ha aumentado de 514 en el año 2005 a 5.617 en el año 2015 [1]. A fecha de redacción del presente Documento de Consenso, en Europa solo dos países determinan la presencia del VHE de forma sistemática en los casos de hepatitis aguda: Escocia, donde los laboratorios realizan la determinación si la ALT supera las 100 U/L, e Irlanda, donde se realiza siempre que se solicita la determinación del virus de la Hepatitis A (VHA) [1]. En el resto de los países europeos, la determinación del VHE, solo se realiza tras petición específica.

En dos estudios recientes realizados en España y Holanda la infección por VHE fue la una de las principales causas de hepatitis aguda de origen vírico, suponiendo el 57,1% y el 33,5%, respectivamente [6, 7]. En la mayoría de las ocasiones el contacto con el VHE produce una infección asintomática, fundamentalmente en mujeres y personas jóvenes, seguida de aclaramiento espontáneo del virus [8].

La infección por VHE durante el embarazo (particularmente durante el tercer trimestre) se ha asociado a un pronóstico más desfavorable en comparación con otras hepatitis virales, [9-11,15]. En diferentes brotes de hepatitis por VHE en embarazadas se ha observado una mortalidad materna

superior al 30% [12]. La mortalidad asociada infección por VHE durante el embarazo suele estar asociada a infecciones producidas por los genotipos 1 y 2, pero se han comunicado casos producidos por otros genotipos [13, 14, 16].

El VHE es la causa responsable del 5% de fallo hepático agudo (FHA) en Europa [17], aunque el desarrollo de FHA es poco frecuente (0,5%-4%) en el curso de la infección por VHE [18-21]. Las personas con mayor riesgo de presentar FHA en el transcurso de una hepatitis por VHE son mujeres embarazadas y pacientes con hepatopatía crónica subyacente [22-24].

En la India, el 52,6% de las mujeres embarazadas con infección por el VHE, desarrollan FHA [23] y este se suele producir en segundo-tercer trimestre del embarazo [22]. Por otro lado, en China en una serie de pacientes con hepatitis B crónica el 39,7% de pacientes sobre infectados por VHE desarrollaron FHA [17]. Y en la India, en el 50% de los casos de en una serie de pacientes con cirrosis hepática con descompensación se detectó la presencia de ARN del VHE [23]. Por último, también en la India, la mortalidad a 12 meses en una serie de pacientes con infección por el genotipo 1 del VHE y enfermedad hepática crónica subyacente fue del 70% [24].

En los países desarrollados, el impacto en términos de morbilidad y mortalidad de la infección por VHE en pacientes con enfermedad hepática crónica de base, es desconocido debido a que el despistaje específico del VHE no se solicita rutinariamente en estos pacientes [25]. En un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido y Francia sobre la infección por el VHE en el que

se incluyeron pacientes cirróticos, tanto la tasa de descompensación y muerte en pacientes con infección por el VHE fue similar a la de los pacientes no infectados [26].

RECOMENDACIONES:

- *En todos los pacientes con hepatitis aguda se debe cribar la infección por VHE (AII).*
- *En todos los pacientes con FHA se debe se debe cribar la infección por VHE (AII).*
- *En los pacientes con enfermedad hepática crónica conocida o de reciente diagnóstico con descompensación y/o datos sugestivos de inflamación hepática aguda, se debe hacer cribado del VHE (AII).*

2.2 Hepatitis crónica

El VHE es una de las causas de enfermedad hepática de origen incierto, por lo que el cribado del VHE debería de incluirse en el estudio de pacientes con dicha entidad [27,28]. La infección por el genotipo 3 del VHE (y excepcionalmente, por el genotipo 4) puede evolucionar a infección crónica, definida como la persistencia del ARN-VHE en suero o heces por un periodo superior a 3 meses. Las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica por VHE son inespecíficas [29]. Aunque se han comunicado casos aislados de infección crónica por VHE en pacientes inmunocompetentes [30,31], la cronificación de la infección por VHE se produce fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos, como receptores de trasplante de órgano sólido, pacientes infectados por el VIH con un recuento de linfocitos CD4+

inferior a 200 células/mL, pacientes oncológicos con leucemias o linfomas en tratamiento con rituximab, y pacientes en tratamiento con fármacos anti factor de necrosis tumoral [32-37]. En pacientes trasplantados, la infección por VHE puede evolucionar a la cronicidad hasta en 2/3 de los casos, con rápida progresión de la fibrosis y desarrollo de cirrosis hepática hasta en un 10% de los pacientes [34, 35]. Asimismo, se han observado casos de hepatitis E crónica en pacientes con enfermedades hematológicas que reciben quimioterapia [8, 25, 36]. En pacientes trasplantados de medula ósea, en los que la incidencia de infección por VHE es baja (2,4%), se ha descrito una tasa de cronificación del 62,5% [37]. Por ello, y como se ha recomendado en países de nuestro entorno, en receptores de trasplantes que presente cuadros de hepatitis aguda o crónica se debe realizar cribado de infección por VHE [38]. Es recomendable que todos los pacientes trasplantados tengan una muestra congelada de plasma o suero extraída antes del trasplante, que pueda ser utilizada para la determinación retrospectiva del VHE en los casos que se considere necesario [38]. En España se ha descrito una elevada exposición al VHE en pacientes con infección por el VIH que aumenta con la edad, el hábitat rural y un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 500 células/mL [39,40]. El desarrollo de hepatitis crónica por VHE entre pacientes infectados por el VIH ha sido claramente descrito [25, 39, 41, 42]. Sin embargo, estudios prospectivos han demostrado que es un hecho poco frecuente [43].

RECOMENDACIONES:

- ***El cribado del VHE debe incluirse en la valoración de todo paciente con hepatitis crónica (All).***

- *En pacientes con enfermedad hepática de origen incierto debe solicitarse el cribado del VHE (All).*

2.3. Contactos o convivientes de un paciente con infección por VHE

La transmisión persona-persona (contacto directo) del VHE es muy ineficiente y las evidencias existentes se limitan a casos detectados durante un brote ocurrido en Uganda [44]. La ineficiencia de la transmisión entre personas se debe probablemente a que la infección por este virus requiere una mayor dosis infectiva que, por ejemplo, la requerida para la transmisión del VHA [45, 46]. Sin embargo, es recomendable el cribado del VHE en convivientes de personas con infección por VHE cuando comparten la exposición a la fuente de infección.

RECOMENDACIÓN:

- *No se recomienda el estudio de los contactos cercanos a un caso con infección por VHE documentada, salvo que compartan exposición a la fuente de infección (All).*

2.4. Donantes de órgano sólido y donantes de sangre

El trasplante de órganos sólidos es una vía de transmisión conocida del VHE, habiéndose comunicado casos de transmisión del VHE por trasplante hepático y renal [47, 48]. Se desconoce la dimensión real de este riesgo. En 2016 en el Reino Unido se estimó que alrededor de dos órganos de donantes (fallecidos o vivos) por año tendrían ARN del VHE en el momento de la donación [38]. La *British Transplantation Society* (BTS) recomienda que,

aunque el riesgo de transmisión por un órgano donado sea muy bajo, se debe realizar cribado del VHE en todos los donantes de órganos sólidos [38]. La presencia del VHE no contraindicaría el trasplante de un órgano en el caso de donantes fallecidos, pero facilitaría el manejo clínico del paciente en el post-trasplante. En los donantes vivos en los que se detecta VHE, el trasplante se debe de diferir hasta que se confirme la resolución espontánea de la infección por VHE, salvo en casos de urgencia [38].

La transfusión de sangre es una vía de transmisión del VHE. En España, recientemente, se ha documentado un caso de transmisión de la infección por esta vía [49]. La tasa de transmisión mediante transfusión con sangre procedente de un paciente infectado por el VHE se estima en un 42%, correlacionándose con el volumen de sangre transfundido [50]. Se debe de tener en cuenta que los pacientes transfundidos no solo están sujetos al riesgo de transmisión por la transfusión, están sometidos al riesgo de adquirir el VHE por vía alimentaria o ambiental. Se ha estimado que se requieren 13 exposiciones anuales a transfusiones para igualar el riesgo de infección por vía alimentaria [51]. La prevalencia de ARN-VHE detectable en las donaciones de sangre varía en los diferentes países europeos desde 1:2.363 en Holanda a 1:14.520 en Escocia [52, 53]. En España se han realizado tres estudios al respecto, dos en Cataluña con una prevalencia de 1:3.333 y 1:4.720 donaciones [54, 55], respectivamente, y otro estudio en el Norte/Centro de España con una prevalencia de 1:17.500 donaciones [56]. Por lo tanto, es recomendable la realización de cribado del VHE en donaciones de sangre. La mayoría de las unidades con ARN-VHE, presentan serología del VHE negativa

[50], por lo que los métodos de diagnóstico serológico no son apropiados para el cribado de infección por VHE en este escenario.

La potencial transmisión del VHE a través de transfusiones es especialmente relevante en pacientes con alto riesgo de desarrollar formas graves o complicaciones de la enfermedad, como pacientes trasplantados, inmunodeprimidos por cualquier causa, mujeres embarazadas o pacientes con hepatopatía crónica subyacente.

Por lo tanto, el cribado del VHE es la medida más eficaz para evitar su transmisión a través de transfusiones y hemoderivados. La *European Pharmacopoeia* ha recomendado la detección del VHE en las reservas de plasma humano y ha validado su metodología [57-59].

RECOMENDACIONES:

- *Se recomienda realizar cribaje del VHE en todos los donantes de órganos, vivos y fallecidos (All).*
- *Se recomienda la realización de estudios de prevalencia de infección por VHE en donaciones de sangre en las distintas áreas de influencia de los bancos de sangre y adecuar las estrategias de cribado del VHE en cada área en función de la prevalencia de infección por VHE en las mismas (All).*

2.5. Paciente con manifestaciones extrahepáticas

Se han descrito manifestaciones clínicas extrahepáticas en el 2-5% de los pacientes con infección por VHE (Tabla 1) [60]. En la mayoría de estos las manifestaciones hepáticas de la infección pueden ser leve o estar ausente. Así, en un estudio realizado en Europa ninguno de 13 pacientes con manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por el VHE, presentaron manifestaciones hepáticas [61]. En otro estudio en el que se incluyeron 57 casos de neuralgia amiotrófica asociada a infección por el VHE, solo 2 casos presentaban alteraciones hepáticas [62].

Tabla 1. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHE [61]

Pancreatitis aguda

Manifestaciones hematológicas:

- Trombopenia, hemólisis, anemia aplásica, crioglobulinemia, gammapatía monoclonal

Fenómenos autoinmunes:

- Glomerulonefritis membranosa, púrpura Henoch-Schönlein, artralgias, rash cutáneo

Síndromes neurológicos SNC:

- Mielitis aguda transversa
- Meningoencefalitis aguda
- Meningitis aséptica
- Neuralgia amiotrófica
- Pseudotumorcerebri
- Síndrome piramidal bilateral

Síndromes neurológicos SNP:

- Síndrome de Guillain-Barré
 - Parálisis de nervios craneales
 - Neuropatía periférica
-

RECOMENDACIÓN:

- *En los pacientes con cualquiera de las manifestaciones clínicas extrahepáticas que se han asociado con el VHE se recomienda el cribado de infección por VHE, incluso en ausencia de alteraciones hepáticas (BII).*

2.6. Paciente con sospecha de hepatitis medicamentosa

En 9 de 318 (3%) pacientes de una serie sujetos con sospecha de hepatitis aguda medicamentosa se identificó la infección por el VHE como la causa de la misma [63]. En el mismo sentido, en un estudio realizado en Reino Unido, 6 de 47 casos con sospecha de hepatitis medicamentosa se debieron a infección por el VHE [64]. Por último, en un estudio realizado en España se comprobó la existencia de infección activa por el VHE en el 7% de una serie de pacientes con sospecha de hepatitis tóxica [65].

RECOMENDACIÓN:

- *En pacientes con sospecha de hepatitis medicamentosa, se recomienda realizar el cribado del VHE (BII).*

3. ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E?

Los marcadores virológicos para el diagnóstico de la infección por el VHE comprenden a componentes de la estructura viral, como el ácido nucleico (ARN-VHE) y el antígeno viral (Ag-VHE), así como a productos de la respuesta inmune del huésped como los anticuerpos específicos Anti-VHE de clase IgA, IgG e IgM. Estos marcadores virológicos son la base no sólo del diagnóstico, sino también de la monitorización del tratamiento y además permiten a su vez la caracterización de la historia natural de la hepatitis E en sus distintas fases: aguda, reciente, resuelta o pasada y crónica.

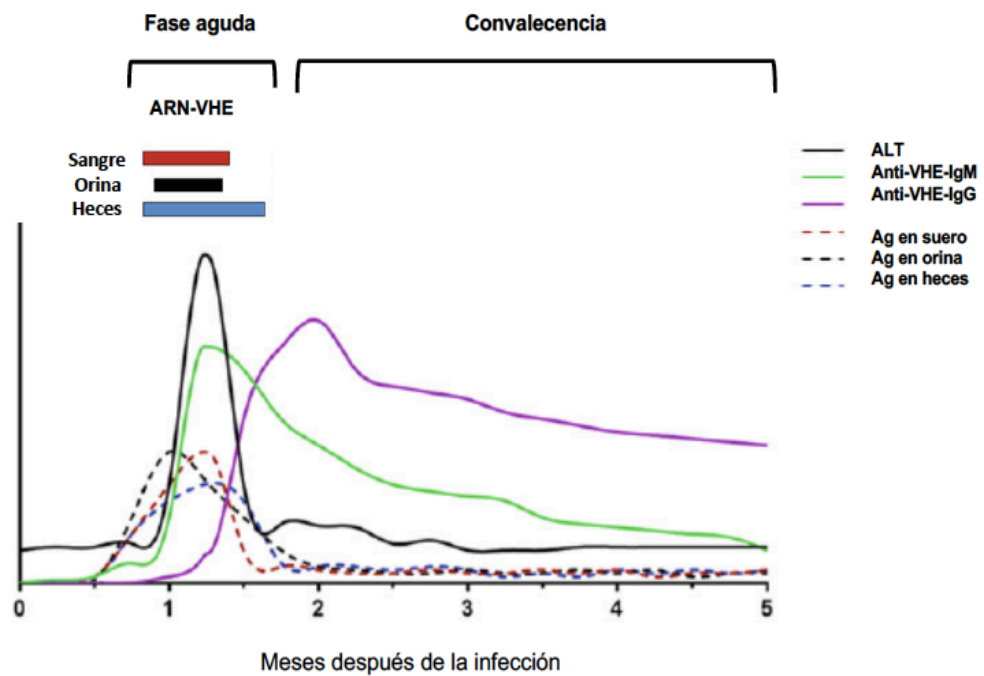
3.1. Dinámica de los marcadores serológicos y virológicos del VHE en la hepatitis E aguda y crónica

Tras un periodo de incubación de entre 2 y 6 semanas, el ARN viral y el Ag-VHE son detectables en sangre, orina y heces justo antes de la aparición de los síntomas [66, 67]. El ARN-VHE se suele hacer indetectable en sangre tres semanas después, aunque puede ser detectado en las heces durante dos semanas más, considerándose en general una viremia de corta duración. Por su parte, la respuesta inmune sigue un patrón típico de seroconversión con un aumento inicial y transitorio en la IgM que da paso a una respuesta sostenida de IgG ([Figura 1](#)). Los anticuerpos Anti-VHE-IgM se detectan durante la fase aguda de la enfermedad y pueden durar aproximadamente 4 o 5 meses, indicando exposición reciente; mientras que los anticuerpos de tipo IgG, que se hacen detectables poco después de los de tipo IgM, pueden durar más de 10

años e indican habitualmente exposición pasada o remota. Por último, los anticuerpos de tipo IgA también pueden ser detectados durante la fase aguda de la infección por VHE.

Por otra parte, la infección crónica por el VHE ha sido descrita en pacientes inmunocomprometidos por distintas causas. En estos pacientes, que presentan niveles elevados de transaminasas y una respuesta inmune mermada, el ARN viral suele ser detectable en suero, heces y orina durante más de 3 meses [68].

Figura 1. Dinámica de marcadores serológicos y virológicos



3.2.Métodos diagnósticos de la infección por el VHE

El diagnóstico de la infección producida por el VHE se puede hacer directamente, mediante la detección del antígeno viral o del ARN genómico en la sangre u otros fluidos corporales [69], o bien indirectamente mediante la detección de los correspondientes anticuerpos específicos frente al virus (Anti-VHE-IgA, Anti-VHE-IgG y Anti-VHE-IgM) en el suero [69, 70].

3.2.1. Métodos de diagnóstico directo

En la actualidad, los métodos más usados para el diagnóstico directo de la infección por el VHE incluyen los ensayos serológicos que detectan Ag-VHE y los ensayos moleculares que detectan y/o cuantifican el ARN-VHE, ambos disponibles comercialmente [66]. También existen otros métodos que permiten el diagnóstico directo de la infección como la inmunomicroscopía electrónica, el cultivo celular y la inmunohistoquímica, pero tienen restringido su uso por ser técnicamente complejos, poco sensibles o precisar de procedimientos invasivos para su realización [66, 71].

3.2.1.1. Detección del Ag-VHE

Recientemente, ha sido comercializado para la detección del Ag-VHE un inmunoensayo indirecto de doble anticuerpo para la proteína pORF2 [72]. El Ag-VHE, a pesar de su menor sensibilidad, sobretodo con cargas virales inferiores a 1.000 copias/mL [72], se correlaciona muy bien con el ARN-VHE [73, 74], y su detección simultánea con los anticuerpos Anti-VHE-IgM es especialmente útil en el diagnóstico de la infección en pacientes inmunodeprimidos que no producen anticuerpos. Además, algunos estudios

han demostrado la utilidad de la detección del Ag-VHE en orina donde parece que podría constituir un buen marcador en el diagnóstico de la infección por el VHE, al estar presente como virión o en forma de antígeno libre [67].

3.2.1.2. Detección del ARN-VHE

La detección del ARN viral en distintas muestras biológicas [66, 75] es el método de referencia (*gold estándar*) en el diagnóstico de la infección por el VHE, aunque no se puede obviar que, debido a la corta duración de la viremia, un resultado indetectable en la fase sintomática no excluye necesariamente una infección reciente. Así mismo, las condiciones pre-analíticas de la muestra pueden influir dramáticamente en el resultado obtenido. Los métodos para la detección del ARN-VHE incluyen principalmente la RT-nPCR convencional y los ensayos de RT-PCR a tiempo real. Los primeros ensayos de RT-nPCR se basaron en las regiones ORF1 y ORF2 del genoma viral y además de la variabilidad en sus resultados [70, 76], precisan de estrictos requerimientos para evitar resultados no específicos debidos a la contaminación. Por su parte, la RT-PCR a tiempo real es una técnica altamente específica, sensible y procedimentalmente sencilla, que además utiliza diversas sondas que están dirigidas a dianas de las regiones conservadas de ORF3 [70, 77], permitiendo así la detección de los diferentes genotipos sin necesidad de utilizar oligonucleótidos o sondas degeneradas.

Además de para diagnosticar y confirmar la infección aguda por VHE, la detección y cuantificación del ARN-VHE es especialmente útil para diagnosticar la infección en los pacientes inmunodeprimidos, con o sin infección crónica, así

como para monitorizar la eficacia del tratamiento antiviral en los primeros. Por otra parte, el sólo uso de la detección de anticuerpos es insuficiente para caracterizar a los pacientes con hepatitis E que presentan manifestaciones extrahepáticas. En estos casos la detección del ARN-VHE en diferentes muestras clínicas es muy importante para establecer el grado de causalidad del síndrome clínico con la infección por el VHE [60], y también para la posterior caracterización viral a nivel de genotipo y subtipo mediante la secuenciación y análisis filogenético del producto amplificado mediante RT-nPCR de la región ORF2.

3.2.2. Métodos de diagnóstico indirecto

El diagnóstico de la infección por el VHE también puede hacerse por métodos indirectos mediante la detección de anticuerpos específicos (IgA, IgG e IgM) en el suero del paciente. Habitualmente, el diagnóstico de cribado inicial suele hacerse indirectamente, debido a la rapidez y disponibilidad de las técnicas serológicas. Los inmunoensayos enzimáticos que han sido comercializados para la detección de anticuerpos se basan en péptidos sintéticos o antígenos recombinantes de la región ORF2 y ORF3 procedentes del genotipo 1 del VHE, que pueden detectar la presencia de anticuerpos IgG e IgM inducidos por los 4 principales genotipos, ya que constituyen a su vez un sólo serotipo [66, 70]. La diferente sensibilidad de las distintas técnicas y sus sucesivas versiones ha sido puesta de manifiesto en diversas comparaciones [78].

3.2.2.1. Detección de Anticuerpos Anti-VHE-IgM

Los distintos inmunoensayos comercializados para la detección de anticuerpos Anti-VHE-IgM varían generalmente en su sensibilidad y especificidad dentro de rangos aceptables con independencia del formato utilizado [66]. La introducción de los ensayos de anticuerpo de captura para su detección ha mejorado los problemas de especificidad manifestados en los primeros inmunoensayos indirectos y probablemente el uso en un futuro de los epítomos conformacionales y de neutralización serán determinantes en la mejora de los nuevos reactivos disponibles [66]. Por otra parte, también se encuentran comercializados en formato de pruebas rápidas ensayos inmunocromatográficos para la detección de Anti-VHE-IgM, que presentan la ventaja de que son fáciles de usar y proporcionan los resultados en pocos minutos, siendo ideales para laboratorios con recursos limitados [79]. La presencia de anticuerpos Anti-VHE IgM es un indicador de infección aguda con una importante implicación en el diagnóstico clínico, pero cuando su reactividad es aislada, debe contemplarse la posibilidad de un falso positivo, y en este caso confirmar con inmunoblot y/o realizar una nueva determinación para evidenciar la seroconversión a Anti-VHE-IgG.

3.2.2.2. Detección de Anticuerpos Anti-VHE-IgG

Los inmunoensayos que detectan Anti-VHE-IgG varían considerablemente en su rendimiento [80], y muestran grandes diferencias en los datos proporcionados referentes a la epidemiología [66, 70, 81], y a la patología de la infección por el VHE, haciendo difícil el poder analizarlos y compararlos. Esta variabilidad, que debe de tenerse en cuenta cuando se interpretan los datos observados de la seroprevalencia del VHE en la

literatura, puede atribuirse a diferentes factores que afectan a las características de los ensayos, como la heterogeneidad del genoma viral, la diversa estructura antigénica de las proteínas y su capacidad de inducir anticuerpos [82], así como a los diferentes tipos de anticuerpos presentes en las diferentes fases de la infección y finalmente, a la prevalencia de los genotipos y del riesgo de infección en la región geográfica considerada, lo que condiciona su elección [66].

Por otra parte, se han desarrollado ensayos de avidéz, todavía no comercializados, que determinan la baja afinidad de estos anticuerpos. Estos ensayos, sólo se suelen usar como un método auxiliar para el diagnóstico de la infección reciente, por su baja especificidad. Los anticuerpos Anti-VHE-IgG son utilizados como indicadores de infección pasada en estudios epidemiológicos. No obstante, un incremento superior a cuatro veces en el nivel basal de anticuerpos también se puede usar como criterio diagnóstico de la infección reciente por el VHE [66].

3.2.2.3. Detección de Anticuerpos Anti-VHE-IgA

Los anticuerpos Anti-VHE-IgA también pueden usarse como marcador de infección aguda o reciente, especialmente en muestras de fluido oral [83], aunque su persistencia y significado diagnóstico todavía debe de confirmarse con estudios clínicos y epidemiológicos [66].

3.3. Criterios diagnósticos de la infección por el VHE

Los principales marcadores de la infección aguda por el VHE son el ARN-VHE, el Ag-VHE, los Anti-VHE-IgM e IgA y también los títulos crecientes o la baja afinidad de los anticuerpos Anti-VHE-IgG. No obstante, estos marcadores aparecen en distintos momentos, persisten durante diferentes periodos de tiempo y difieren en cuanto a su significado en el diagnóstico clínico. En este sentido, y con independencia de que los títulos elevados o la baja afinidad de los anticuerpos específicos anti-VHE-IgG se puedan considerar sugerentes de infección aguda por el VHE, su sola presencia no debería considerarse como criterio diagnóstico. En consecuencia, cualquier algoritmo diagnóstico de la infección por el VHE ([Tabla 2](#)) se debe basar principalmente en la presencia de anticuerpos específicos Anti-VHE-IgM, y/o de los marcadores de infectividad Ag-VHE y ARN-VHE.

Los posibles patrones que definen la infección aguda son:

En individuos inmunocompetentes:

- Anti-VHE-IgM +, Anti-VHE-IgG+, ARN-VHE+/Ag-VHE+
- Anti-VHE-IgM +, ARN-VHE+/Ag-VHE+
- Anti-VHE-IgM +, Anti-VHE-IgG+
- Anti-VHE-IgM + aislado con seroconversión a anti-VHE-IgG en muestra de seguimiento
- Anti-VHE-IgG+, ARN-VHE+/Ag-VHE+
- ARN-VHE+/Ag-VHE+ aislado con aparición de anti-VHE-IgM o seroconversión a anti-VHE-IgG en muestras de seguimiento

En individuos inmunocomprometidos, además de los anteriores:

- ARN-VHE+/Ag-VHE+ aislado

El diagnóstico de la infección crónica por el VHE se fundamenta en la presencia del ARN-VHE durante más de tres meses en la sangre u otro fluido corporal, mientras que el de la infección resuelta se caracteriza por la presencia aislada de anticuerpos Anti-VHE-IgG.

Tabla 2. Algoritmo diagnóstico para la infección por el VHE

Anti-VHE-IgM*¹	Positivo			Negativo			
ARN-VHE y/o Ag VHE**	Positivo	Negativo		Positivo		Negativo	
Anti-VHE-IgG*		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Interpretación	Infección aguda Infección crónica (ARN+ >3 meses)	Infección reciente	Reactividad cruzada ¹	Infección aguda Posible reinfección	Periodo ventana Infección crónica (ARN+ >3 meses)	Infección pasada	Ausencia de Infección

* Suero y/o plasma

** Suero, plasma, LCR, heces, orina, etc.

¹Se aconseja confirmar con Inmunoblot la reactividad de Anti-VHE-IgM y realizar posterior estudio de seroconversión

En estos últimos años se han hecho progresos importantes en el desarrollo de ensayos serológicos y moleculares para diagnosticar la infección producida por el VHE. Sin embargo, estos ensayos, en especial los que detectan anticuerpos continúan siendo mejorables. Aunque se hayan realizado significativos avances para mejorar su sensibilidad y especificidad, existen todavía numerosas deficiencias y desafíos en cuanto a la concordancia, validación y estandarización de sus resultados en los ensayos de anticuerpos Anti-VHE-IgG y también en el valor predictivo positivo de los resultados procedentes de algunos ensayos para anticuerpos Anti-VHE-IgM [84]. Por este motivo, el desarrollo de ensayos diagnósticos más fiables y estandarizados, debe de estar entre las principales prioridades en la investigación de la hepatitis E. Mientras tanto la utilización de los reactivos serológicos (Cod 95/584) y estándares moleculares (Cod 6329/10) de la OMS para el VHE, destinados a la cuantificación y estandarización de los respectivos ensayos pueden ayudar a minimizar las deficiencias actuales [85, 86]. Por último, en el diagnóstico de la infección por el VHE los distintos marcadores virológicos suelen ser complementarios y no deben reemplazarse entre ellos debido a la diferente situación de dinámica inmune e infectiva presente en cada paciente. Por lo tanto, el criterio diagnóstico final deberá establecerse siempre en base a los resultados de una combinación de marcadores junto a las manifestaciones clínicas presentes.

RECOMENDACIONES:

- *El diagnóstico de la infección aguda por VHE en individuos inmunocompetentes se debe basar en la presencia de Anti-VHE-IgM y/o ARN-VHE (AII).*
- *En laboratorios que no dispongan de la tecnología adecuada para el diagnóstico molecular del VHE, a pesar de su menor sensibilidad, se recomienda como alternativa la detección del Ag-VHE, como método de diagnóstico directo de la infección por el VHE (AIII).*
- *Solo se recomienda la caracterización del VHE en genotipos y subtipos en el contexto estudios de epidemiología molecular de la infección por el VHE (AII).*
- *Se recomienda establecer o participar en sistemas de control de calidad basados en los estándares y reactivos de la OMS disponibles a tal efecto, para la estandarización de los diferentes resultados obtenidos en las técnicas moleculares y serológicas (BII)*

4. ¿A QUIÉN Y CÓMO TRATAR LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E?

El tratamiento de la infección por el VHE varía en función de la situación inmunológica del paciente y la presentación clínica de la infección (aguda vs crónica). En caso de indicarse, el objetivo del tratamiento es la erradicación del VHE, determinada por la consecución de respuesta viral sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN-VHE a las 12 semanas de la finalización del tratamiento. Para ello debe confirmarse la ausencia de ARN-VHE tanto en suero como en heces.

4.1. Hepatitis aguda

En la mayoría de casos, la hepatitis aguda por VHE tan sólo precisa tratamiento sintomático dado que suele cursar de forma leve y autolimitada en los pacientes inmunocompetentes. En los casos excepcionales de fallo hepático fulminante secundario a infección aguda por VHE, puede ser necesario el trasplante hepático.

Existe poca información sobre el papel del tratamiento antiviral en los pacientes con hepatitis aguda E. Dada la alta mortalidad asociada a la hepatitis aguda E en los pacientes con enfermedad hepática avanzada subyacente, en algunos centros se ha ensayado el tratamiento con ribavirina (RBV) pero la experiencia acumulada se limita aún a un número muy escaso de casos [26]. Del mismo modo, algunas series retrospectivas de casos de hepatitis aguda E en pacientes con inmunodepresión han sugerido un posible papel beneficioso

de la RBV [87-91]. Así, en un estudio europeo [87], 21 pacientes con hepatitis aguda E por genotipo 3 o 4 fueron tratados con RBV (dosis 600-1200 mg/d) durante un tiempo mediano de 26 días. En 6 de ellos se suspendió además el tratamiento inmunosupresor. Todos los pacientes aclararon el virus a las 6 semanas (tiempo mediano 29 días). En una serie de 12 casos de hepatitis aguda E en pacientes con neoplasia hematológica tratados con RBV (dosis 600-1000 mg/d, tiempo mediano 3 meses), todos los pacientes mostraron aclaramiento viral [89]. Sin embargo, la ausencia de grupo control en dichos estudios impide determinar si el aclaramiento viral es debido realmente al uso de RBV o podría haber sucedido igualmente de forma espontánea.

Recomendación:

- *Debe considerarse el tratamiento antiviral para la hepatitis aguda E en aquellos pacientes con cirrosis hepática o inmunodepresión de cualquier causa (BII).*
- *En caso de indicarse tratamiento, este consistirá en RBV ajustada a peso (1000 mg si < 75 Kg o 1200 mg si > 75 Kg) durante 3 meses (AII).*

4.2. Hepatitis crónica

4.2.1. Reducción de la inmunodepresión

La hepatitis crónica E ocurre casi exclusivamente en el contexto del trasplante o el paciente inmunodeprimido por otra causa. El primer paso en el tratamiento de la hepatitis crónica E es la reducción o retirada del tratamiento

inmunosupresor en aquellas situaciones en las que sea posible. Así, en una serie retrospectiva de 85 pacientes con hepatitis crónica E y trasplante de órgano sólido previo, esta medida logró la erradicación viral en aproximadamente un tercio de los pacientes [34, 87]. Sin embargo, en una mayoría de pacientes no será posible la reducción del tratamiento inmunosupresor, como por ejemplo aquellos con alto riesgo de rechazo del órgano trasplantado. Independientemente de si es posible o no reducir el tratamiento inmunosupresor, deberá considerarse el tratamiento antiviral de entrada. Del mismo modo, en los pacientes inmunodeprimidos por causa no farmacológica, como por ejemplo los individuos infectados por el VIH, deberá considerarse igualmente el tratamiento antiviral desde el inicio.

4.2.2. Tratamiento antiviral

Aunque no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que haya evaluado el uso de RBV en el tratamiento de la hepatitis crónica E, varias series de casos han aportado datos que sugieren su utilidad en este escenario [92-96]. Así, en una serie amplia retrospectiva de 59 pacientes receptores de trasplante de órgano sólido con hepatitis crónica E tratados con RBV (dosis mediana 600 mg/d, duración media 3 meses) un 78% alcanzó RVS [92]. De forma global no existieron diferencias significativas en las tasas de curación entre aquellos tratados durante más de 3 meses respecto de los tratados menos de 3 meses. Sin embargo, la tasa de RVS fue del 50% en los 18 pacientes que tenían ARN-VHE positivo en la semana 4 y se trataron 12 semanas, mientras que fue del 83% en los 6 pacientes con ARN-VHE positivo en semana 4 que se trataron con una duración superior a 12 semanas.

En base a estos resultados, la pauta de tratamiento recomendada para un primer episodio de hepatitis crónica E es RBV ajustada a peso (1000 mg si < 75 Kg o 1200 mg si > 75 Kg) durante 12 semanas. Del mismo modo que con el uso de RBV en otras indicaciones, se recomienda monitorizar la aparición de efectos adversos, especialmente hematológicos, durante el tratamiento. En caso de que la hemoglobina descienda por debajo de 10 g/dL se recomienda reducir la dosis de RBV 200 mg cada semana hasta que la hemoglobina se sitúe de nuevo por encima de este dintel. En caso de descenso de la hemoglobina por debajo de 8,5 g/dL se recomienda suspender la RBV y reiniciarla a la semana a dosis de 600 mg/d.

Aunque un estudio ha sugerido que un descenso en la carga viral mayor de 0.5 log/mL en la primera semana de tratamiento con RBV podría predecir la consecución de RVS [97], no existe evidencia suficiente aún para establecer recomendaciones de tratamiento en función de la respuesta viral precoz. Sin embargo, tal y como se ha comentado la carga viral no detectable en la semana 4 sí puede anticipar la necesidad de una duración mayor del tratamiento, por lo que se recomienda realizar una primera determinación del ARN-VHE en suero en semana 4, y si esta es positiva prolongar el tratamiento a 24 semanas. En aquellos con ARN-VHE negativo a las 4 semanas de tratamiento debe reevaluarse la presencia de ARN-VHE en suero y heces a las 12 semanas, pudiendo suspenderse la terapia en caso de que ambas determinaciones sean negativas, dado que, en presencia de respuesta, prolongar el tratamiento más allá de las 12 semanas no parece incrementar las probabilidades de respuesta [92]. Si alguna de ellas es positiva, debe

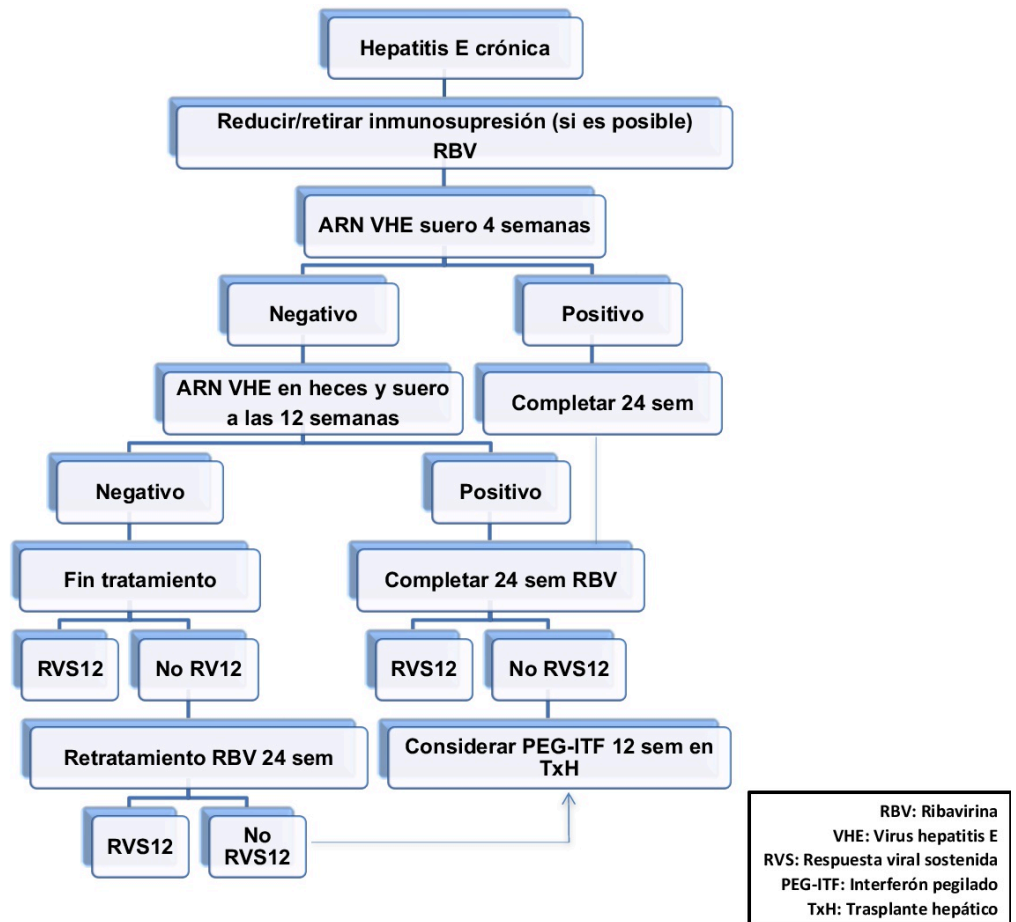
considerarse continuar el tratamiento durante otras 12 semanas, dado que en presencia de persistencia de ARN-VHE en las primeras semanas de tratamiento, prolongar el tratamiento durante un periodo mayor a 12 semanas podría incrementar las probabilidades de respuesta [92]. En caso de continuar el tratamiento durante 12 semanas más, debe repetirse de nuevo la determinación de ARN-VHE en suero y heces tras dicho periodo. En caso de persistir el ARN-VHE, aunque sea exclusivamente en heces, debe asumirse la ausencia de respuesta al tratamiento, pues la persistencia de ARN-VHE en heces, aún en ausencia en suero, se asocia con la recaída del VHE tras la interrupción de la RBV [98]. Una vez completado el tratamiento de 12 o 24 semanas con RBV deberá confirmarse la ausencia de ARN VHE en suero y heces a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento para determinar si se ha logrado la RVS. En caso de reaparición del ARN-VHE tras la finalización del tratamiento, debe considerarse el retratamiento con RBV durante 24 semanas si el episodio inicial fue tratado con 12 semanas. Así, en el estudio anteriormente referido [92], 4 de 6 pacientes que experimentaron una recurrencia y fueron retratados con un ciclo más prolongado de RBV lograron RVS.

En aquellos pacientes que no se logra la RVS debe continuarse el seguimiento clínico y virológico. Por el momento no existe un tratamiento alternativo a la RBV en el manejo de la hepatitis crónica E. Se ha comunicado la consecución de RVS tras el uso de interferón pegilado en 3 pacientes receptores de trasplante hepático [99], por lo que esta opción podría valorarse en caso de fracaso a RBV en el escenario del paciente trasplantado hepático,

si bien debe tenerse en cuenta que su uso supone un riesgo potencial de rechazo agudo. Fuera del trasplante hepático no existen datos que permitan recomendar su uso. Un estudio reciente ha demostrado que Sofosbuvir puede inhibir la replicación del VHE *in vitro* y podría aportar un efecto antiviral aditivo a la RBV en monoterapia [100]. Sin embargo, recientemente se ha publicado un caso de un paciente con un trasplante hepático crónicamente infectado por elVHC y el VHE tratado con Sofosbuvir y Daclatasvir. Tras el tratamiento, el paciente logró RVS frente al VHC, pero permaneció crónicamente infectado por el VHE [101]. Del mismo modo se ha comunicado el caso de un paciente en tratamiento inmunosupresor por una leucemia linfática crónica infectado crónicamente por el VHE genotipo 3 con carga viral VHE detectable a pesar de tratamiento con RBV, en el que la adición de Sofosbuvir logró negativizar inicialmente la carga viral del VHE, pero con recurrencia posterior de viremia de bajo nivel [102]. Del mismo modo, la combinación Sofosbuvir + RBV durante 12 semanas no logró erradicar el VHE en un paciente coinfectado por VIH/VHB con cirrosis hepática y clínica neurológica secundaria a una infección crónica por VHE tras fracaso previo a tratamiento con interferón pegilado y RBV [103].

La [Figura 2](#) resume el algoritmo de manejo recomendado para el tratamiento de la hepatitis crónica E.

Figura 2. Algoritmo de manejo recomendado para el tratamiento de la hepatitis crónica E.



RECOMENDACIONES:

- *En los pacientes con inmunodepresión farmacológica y hepatitis crónica por VHE debe reducirse o suspenderse el tratamiento inmunosupresor si la situación clínica lo permite y reevaluar la persistencia de ARN-VHE en sangre y heces a las 12 semanas (AII).*
- *En caso de persistencia de ARN-VHE tras la reducción de la inmunosupresión o en aquellos casos en los que esta medida no es factible, debe iniciarse tratamiento antiviral (AII).*
- *En los pacientes inmunodeprimidos de causa no farmacológica, como por ejemplo los individuos infectados por el VIH, deberá considerarse el tratamiento antiviral desde el inicio (AII).*
- *El tratamiento antiviral consistirá en la administración de RBV 600 mg al día durante 12 semanas (AII).*
- *A las 4 semanas debe evaluarse la presencia de ARN-VHE en suero, debiéndose prolongar el tratamiento a las 24 semanas si la carga viral es positiva (BII).*
- *Si la carga viral en semana 4 es negativa debe evaluarse la presencia de ARN-VHE en heces y suero a las 12 semanas del tratamiento pudiendo suspenderse este si se ha producido aclaramiento del VHE (BII).*
- *En caso de persistencia viral, debe continuarse el tratamiento hasta completar 24 semanas (BII).*
- *En todos los casos deberá evaluarse la presencia de ARN-VHE en heces y suero a las 12 semanas de finalización del tratamiento (AII).*

- *En caso de ausencia de RVS tras un tratamiento previo de 12 semanas debe considerarse iniciar un nuevo tratamiento con RBV durante 24 semanas (BIII).*
- *En aquellos pacientes con ausencia de RVS tras un tratamiento con RBV 24 semanas, no existen opciones actuales de tratamiento alternativas que puedan recomendarse, salvo interferón pegilado en el escenario concreto del trasplante hepático (CIII).*

4.3. Manifestaciones extrahepáticas

La información disponible sobre el papel del tratamiento en la historia natural de las manifestaciones extra-hepáticas asociadas a la infección por VHE se limita a la publicación de casos aislados tratados con RBV. En el caso de las manifestaciones neurológicas, aunque la eficacia de la RBV en los casos publicados ha sido variable, algunos expertos han recomendado valorar su uso [104]. Del mismo modo, se ha comunicado la curación de un paciente con crioglobulinemia asociada al VHE tras el uso de RBV [90].

RECOMENDACIONES:

- *Ante la sospecha de manifestaciones extra-hepáticas relacionadas con infección por el VHE puede considerarse el tratamiento antiviral con RBV siguiendo las mismas pautas que para la hepatitis E crónica (CIII).*

5. ¿CÓMO DEBEMOS HACER EL SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E?

La infección por VHE, dependiendo en gran parte de las características del huésped y del propio virus, puede evolucionar de forma aguda o crónica, y presentar un amplio rango de manifestaciones clínicas, que van desde formas asintomáticas o subclínicas hasta hepatitis fulminante, con/sin manifestaciones extrahepáticas. Ello obliga a un seguimiento clínico individualizado de cada paciente ([Figura 3](#)).

5.1. Infección aguda

En pacientes inmunocompetentes, la curación espontánea sin complicaciones suele ser lo habitual [105]. Por lo que en general, en estos pacientes solo se debería realizar un seguimiento clínico-analítico ambulatorio con controles de función hepática en la 2^a, 4^a y 8^a semanas, así como un nuevo control microbiológico a los 3 meses del diagnóstico para confirmar negativización de ARN-VHE en plasma o suero. Debe tenerse en cuenta que, pese a que es un evento poco frecuente, se puede producir cronificación de la infección aguda por VHE en pacientes inmunocompetentes [31, 106].

En poblaciones especiales con infección aguda por el VHE, como embarazadas, personas con malnutrición, y pacientes con enfermedad hepática base, hay que efectuar un seguimiento clínico-analítico más estrecho

dado su curso más grave [107-109]. Este seguimiento debería de consistir en controles analíticos de función hepática de forma semanal durante el primer mes. En caso de presentar datos de insuficiencia hepática se debería de proceder al ingreso hospitalario en una unidad de cuidados intensivos e iniciar tratamiento con RBV, como se detalla en el Capítulo 4 del presente Documento de Consenso.

En la mujer gestante la infección aguda por VHE genotipo 1 y 2 durante el 2º-3º trimestre de gestación, se ha asociado a un incremento de abortos, partos prematuros, aumento de la mortalidad perinatal y fallo hepático agudo fulminante [10-14]. Todo ello se traduce en una elevada mortalidad materna, que va desde un 21,8% descrito por Kumar *et al* en un estudio retrospectivo en India [110] hasta un 42% descrito por Tsega *et al* en Etiopía [111]. Los mecanismos de esta mayor agresividad no han sido completamente dilucidados. Se postula que está relacionada con los cambios hormonales e inmunológicos propios de la gestación, en la que se produce una disminución de la inmunidad celular que hacen a la mujer gestante más vulnerable a los efectos de la infección [110]. Sin embargo, esta teoría contrasta con los resultados del estudio de Kumar *et al* en el que encuentran, unas tasas de mortalidad mucho más elevadas para el VHE que para otros virus hepatotropos (21,8% frente al 0% para el VHA y VHB; y 6% para el VHC) por lo que el tipo de virus parece jugar un papel determinante [110]. Dado que la RBV está contraindicada en la mujer gestante, solo es posible el tratamiento de soporte con monitorización materno-fetal estrecha, controles analíticos de función hepática semanales y monitorización fetal a demanda en función de la

evolución. Si aparecen datos de insuficiencia hepática, se debe ingresar a la paciente en unidad de cuidados intensivos para soporte vital avanzado y, si fuese necesario, solicitar trasplante hepático.

La transmisión vertical del VHE es elevada con una mortalidad fetal-perinatal entre el 15-50% [11,112]. No existen evidencia que permitan recomendar sobre la estrategia de cuidados en la mujer embarazada con VHE, por lo que las decisiones deben ser tomadas de forma individualizada.

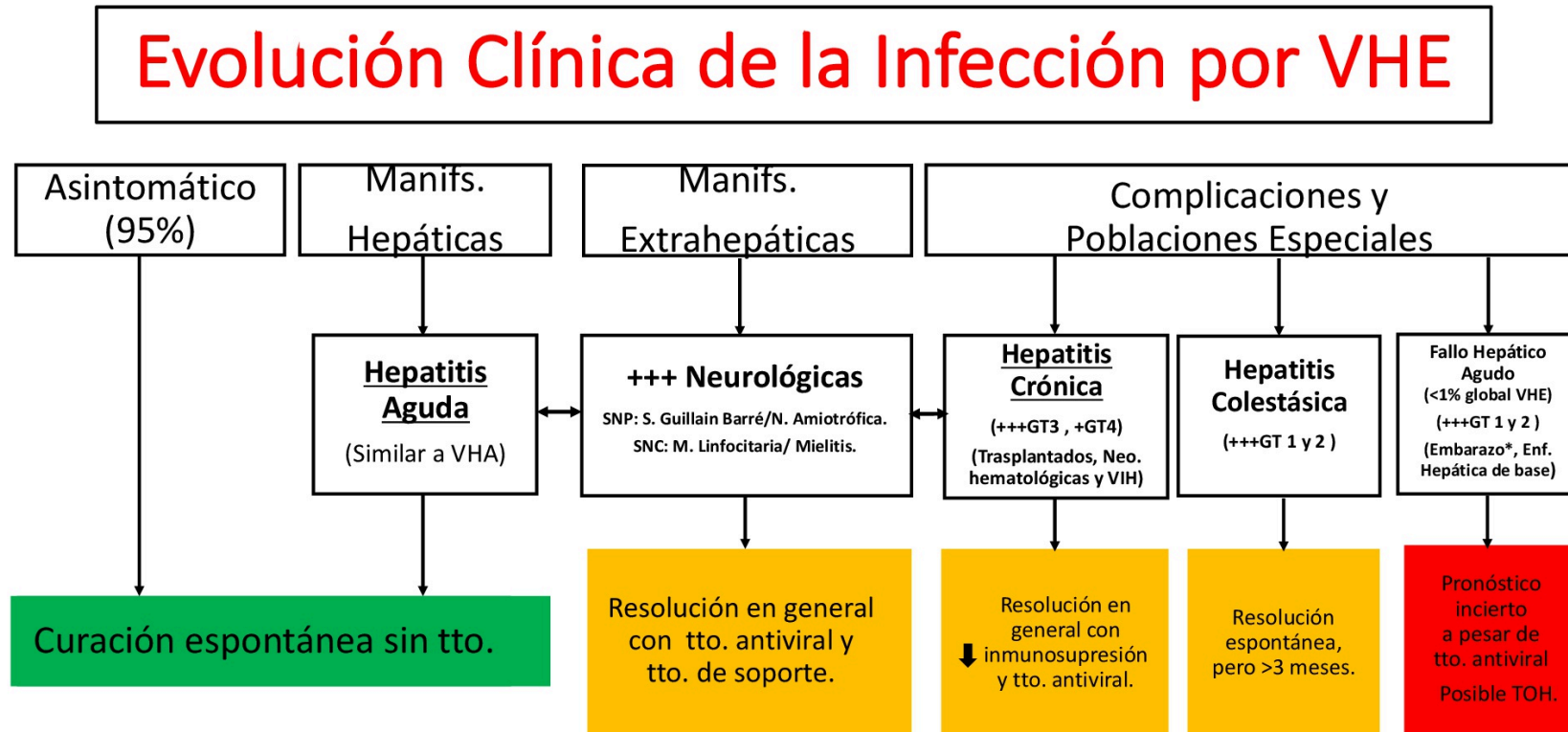
El VHE ha sido aislado en leche materna durante la fase aguda de la infección [113]. En un estudio de casos y controles (gestantes sanas *versus* lactantes con infección por VHE en el 3º trimestre del embarazo), no se observó ningún caso de transmisión del VHE entre los 86 niños nacidos de madres infectadas asintomáticas alimentados con lactancia materna tras un seguimiento medio de 8 meses. Sin embargo, se observó 4 casos de transmisión entre los hijos de las 6 madres sintomáticas, a pesar de que todos ellos fueron alimentados con lactancia artificial [114].

RECOMENDACIONES:

- ***En pacientes inmunocompetentes con infección aguda por VHE se recomienda seguimiento durante 12 semanas y la determinación de ARN-VHE al final de este período (AII).***
- ***En pacientes con infección aguda por VHE con evidencia clínica de insuficiencia hepática, se recomienda su ingreso en una unidad de cuidados intensivos e iniciar tratamiento frente al VHE (AIII).***

- *En mujeres gestantes con infección aguda por VHE se recomienda la realización de controles analíticos de función hepática semanales y monitorización fetal estrecha bajo consejo ginecológico (AII).*
- *Se debe recomendar la lactancia artificial en mujeres con infección aguda o crónica por el VHE (CIII).*

Figura 3. Evolución clínica de la infección por el VHE



VHE: Virus de la hepatitis E. Manifs: Manifestaciones. VHA: Virus de la hepatitis A. SNP: Sistema nerviosos periférico. N: Neuralgia. SNC: Sistema nervioso central. M: Meningitis. GT: Genotipo. Neo: Neoplasias. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana. Enf: Enfermedad. Tto: Tratamiento. TOH: Trasplante ortotópico hepático.

*En las embarazadas puede haber un fallo hepático agudo (hepatitis fulminante) y mortalidad en un 25-30% de los casos.

5.2. Infección crónica

La infección aguda por VHE, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, puede evolucionar a la cronicidad [115]. Se han descrito casos de rápida progresión a cirrosis y fallo hepático [41]. Una vez confirmada la infección crónica en un paciente con infección por VHE, se debe proceder a su tratamiento según lo indicado en el capítulo específico de este documento. Al finalizar el tratamiento, se debe evaluar si el paciente ha alcanzado RVS. En caso de pacientes no inmunodeprimidos que hayan alcanzado RVS no se requiere la realización de nuevos estudios virológicos (ARN-VHE). En caso de pacientes inmunosuprimidos, se aconseja realizar detección del ARN-VHE (heces y sangre) cada 6 meses durante el primer año, dado el riesgo de recidivas tardías [98]. En aquellos casos en los que tras alcanzar RVS, persista la inmunodepresión y se mantenga el riesgo de exposición al VHE (profesional...) se recomienda la determinación anual de ARN-VHE en sangre, dado que no hay evidencia que una infección por VHE condicione protección inmunitaria frente a nuevas infecciones.

Por otro lado, el Panel considera que, por analogía con infecciones crónicas por otros virus hepatotropos, en todo paciente con hepatitis crónica por VHE con grado de fibrosis hepática F3 o F4, se debe mantener de forma indefinida el seguimiento clínico, analítico y ecográfico semestral para el despistaje de hepatocarcinoma, incluso en aquellos que han alcanzado RVS. Además, se recomienda la determinación de elastografía hepática transitoria anual. Se debe tener en cuenta que no disponemos de puntos de corte validados para estratificar el grado de fibrosis en pacientes con infección

crónica por el VHE mediante elastografía hepática transitoria. Por ello, se recomienda el empleo de los puntos de corte propuestos para el VHC y VHB. La indicación de estudio histológico mediante biopsia hepática se deberá realizar de forma individualizada.

RECOMENDACIONES

- *En pacientes con infección crónica por el VHE y RVS con inmunodepresión persistente se recomienda la realización de ARN-VHE semestral durante el primer año. (AII).*
- *En aquellos pacientes inmunodeprimidos en los que tras alcanzar RVS se mantenga el riesgo de exposición al VHE (profesional...) se recomienda la determinación anual de ARN-VHE en sangre, dado el riesgo de reinfecciones (BII)*
- *En pacientes con infección crónica por el VHE y con grado de fibrosis hepática F3 o F4, incluso tras alcanzar RVS, se recomienda la realización de controles ecográficos semestral de forma indefinida para despistaje de hepatocarcinoma. (CIII).*

5.3. Infección con manifestaciones extrahepáticas

Las manifestaciones extrahepáticas descritas con mayor frecuencia en el curso de la infección por el VHE son las manifestaciones neurológicas. Entre las manifestaciones neurológicas, destacan por su frecuencia el SGB y la neuralgia amiotrófica, habiéndose descrito también casos de meningitis, encefalitis, mielitis y mononeuritis múltiple que pueden presentarse de modo aislado o conjunto [17]. La estrecha relación entre el SGB y la neuralgia

amiotrófica con el VHE, observada en estudios prospectivos, obliga al cribaje de VHE en todo paciente con estas entidades como se detalla en el Capítulo 2 de este documento [61, 62, 116]. En todos los casos con manifestaciones neurológicas, se debe considerar la determinación de ARN-VHE en LCR (además de en plasma y/o heces). No existen estudios prospectivos que demuestren el beneficio del tratamiento del VHE en estos pacientes. En ausencia de evidencias, consideramos que deben seguirse las mismas pautas de tratamiento y seguimiento recomendadas para los pacientes sin manifestaciones extrahepáticas como se detalla en el Capítulo 4 del presente Documento. Tampoco existen evidencias sólidas sobre la eficacia de los esteroides y/o inmunoglobulinas, y los resultados sobre casos aislados son insuficientes y contradictorios por lo que su uso permanece controvertido [104].

RECOMENDACIONES:

- ***En caso de manifestaciones extrahepáticas, se recomienda realizar tratamiento y seguimiento de la infección por VHE siguiendo las mismas recomendaciones citadas para la infección aguda o crónica según el caso (CIII).***

6. ¿QUÉ MEDIDAS DEBEMOS RECOMENDAR PARA PREVENIR LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E?

6.1. Medidas generales en población general e inmunodeprimidos

El riesgo de adquisición de la infección por el VHE varía en función de la localización geográfica y depende de los genotipos circulantes en cada región. Al igual que sucede con el resto de las enfermedades de transmisión, las medidas más simples para la prevención de las mismas se basan en evitar el contacto con las fuentes de la infección. En Europa, las vías fundamentales de exposición al VHE provienen de la ingesta de productos procedentes del cerdo y de animales de caza insuficientemente cocinados (especialmente hígados), y de las transfusiones de sangre y sus derivados [4, 26, 117]. En viajeros a países en vías de desarrollo de Asia, África y Latinoamérica, y en los habitantes de estos países, también se producen infecciones por esta vía zoonótica, si bien, la principal fuente es el agua contaminada y los productos contaminados por la misma, provocando grandes brotes epidémicos [117]. Teniendo en cuenta estos hechos, resulta fundamental realizar campañas de información y concienciación en la población general y entre los sanitarios, haciendo hincapié en las vías de adquisición. Se debe ofrecer consejo a la población general, y en especial, en nuestro medio, a las personas inmunodeprimidas (incluidos pacientes con infección por el VIH con niveles bajos de linfocitos CD4+, trasplantados de órgano sólido, receptores de precursores hematopoyéticos, o pacientes con artritis reumatoide bajo

tratamiento inmunosupresor, entre otros) y a las personas que presentan una hepatopatía crónica de base, por el riesgo elevado de que la infección se cronifique o de que presenten un curso acelerado o grave de la infección [38, 117, 118]. Estas personas deben ser conscientes de la necesidad de llevar una dieta estricta, en la que estén ausentes el hígado y otros productos de cerdo o de animales de caza insuficientemente cocinados o embutidos y moluscos crudos, como los mejillones y otros bivalvos. Por otro lado, globalmente, sería recomendable establecer el alcance que tiene la presencia e inclusión en la cadena alimentaria de productos infectados por el VHE para controlar esta zoonosis.

Existe muy poca información sobre la estabilidad y persistencia del VHE ante cambios físicos y químicos en los alimentos y agua contaminada. El hecho es que hay fuertes indicios de que el VHE podría seguir siendo infeccioso a las temperaturas utilizadas en algunos regímenes de cocción, con resultados discordantes en la literatura. Teniendo en cuenta los datos existentes hasta la actualidad y hasta la generación de estudios concluyentes, parece oportuno recomendar la cocción-calentamiento de los alimentos a una temperatura $\geq 70^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 30 minutos [119].

RECOMENDACIONES:

- *La prevención de la infección por el VHE se debe basar en ofrecer información dirigida a evitar el contacto con las fuentes de infección (All).*

- *En los viajes a países en desarrollo, se recomienda adoptar prácticas higiénicas generales como lavarse las manos con agua salubre o higienizada antes de manipular alimentos; no se debe beber agua o consumir hielos de pureza desconocida; y evitar el consumo de fruta no pelada por uno mismo y de alimentos crudos en general (All).*
- *Las personas con riesgo elevado de desarrollar un curso grave de la infección o de cronificación de la misma, se recomienda, además de adoptar las medidas higiénicas básicas recomendadas en la población general, deben estar específicamente informadas del riesgo que supone ingerir productos del cerdo y de animales de caza poco cocinados, incluidos los embutidos, así como moluscos crudos, y evitar el consumo de los mismos (All).*
- *Las personas con riesgo elevado de desarrollar un curso grave de la infección o de cronificación de la misma, deberían someter los alimentos a la cocción-calentamiento a una temperatura $\geq 70^{\circ}$ durante un mínimo de 30 minutos (AI).*

6.2. Otras poblaciones y contactos

Ya ha quedado patente en otros apartados de este documento el alto riesgo que presentan las embarazadas de desarrollar hepatitis de curso fulminante cuando desarrollan infección por el genotipo 1 y 2 del VHE. Por este motivo, se debe hacer especial hincapié sobre el cumplimiento estricto de las medidas higiénicas cuando viajan a países en vías de desarrollo [120, 121].

La transmisión persona-persona (contacto directo) es muy ineficiente, y son anecdóticas las comunicaciones de agrupamientos familiares de casos de infección por VHE (especialmente en los casos esporádicos). Este hecho se debe, probablemente, a que la infección y enfermedad por este virus son dosis-dependientes y requieren una mayor dosis infectiva que, por ejemplo, la requerida para la transmisión del VHA. En todo caso parece razonable el uso de las precauciones estándar para evitar la transmisión en el entorno familiar y de los contactos con pacientes en el entorno sanitario.

Aunque la transmisión sexual no es una forma usual de adquisición de la hepatitis E, el VHE se elimina por heces, por lo que se debe recomendar, al menos durante el periodo agudo de la infección y/o en pacientes con infección crónica, utilizar medidas de barrera en sus relaciones sexuales [122].

A pesar de que la lactancia materna, no parece una vía relevante de transmisión se ha comunicado un caso de aislamiento del VHE en leche materna lo que sugiere que pudiera ser una vía potencial de transmisión. Ante este hecho sería recomendable evitar la misma (al menos en países industrializados) en el curso de la enfermedad o hasta que se excluya la presencia del VHE en la leche materna [113].

RECOMENDACIONES:

- ***Dado el curso grave, e incluso fatal que pueden sufrir las mujeres embarazadas, las mujeres que viajen a zonas de alta endemicidad***

de los genotipos 1-2 del VHE deben recibir información y extremar las normas higiénicas para evitar el contacto con el VHE (AII).

- *Los pacientes afectos de infección aguda o crónica por el VHE deberían utilizar medidas de barrera en sus relaciones sexuales (AIII).*

6.3. Vacunas

Se han evaluado al menos 11 vacunas experimentales en primates no humanos, si bien, hasta el momento actual, solo se han desarrollado ensayos clínicos en humanos con dos de ellas. En los dos casos se trata de vacunas recombinantes frente al genotipo 1 [123-125], y una de ellas (Hecolin®) desarrollada por XiamenInnovaxBiotech Co., Ltd., China, está disponible en el mercado (China) para mayores de 16 años. El fabricante la posiciona en individuos con alto riesgo de infección, incluidas personas que trabajan con animales, manipuladores de alimentos, miembros de las fuerzas armadas, mujeres en edad fértil, así como en viajeros a áreas endémicas. En el ensayo clínico en fase 3 que permitió su licencia participaron 112.604 personas entre 16 y 65 años de la provincia china de Jiangsu [124]. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 a recibir 3 dosis de 30 µg de antígeno recombinante purificado de hepatitis E de 239 aminoácidos, correspondientes a los aminoácidos 368-606 del ORF2 que codifica la proteína de la cápside del VHE proveniente de una cepa china genotipo 1 del VHE expresada en *Escherichiacoli*, absorbido en 0,8 mg de hidróxido de aluminio en 0,5 ml de buffer salino, o placebo (vacuna de hepatitis B), IM en tres tiempos (0, 1 y 6 meses). El objetivo primario era la prevención de hepatitis E desde el día 31 de

finalizar la tercera dosis, hasta 12 meses después. En el análisis por protocolo la eficacia del grupo en el que se utilizó la vacuna recombinante frente al VHE fue del 100%. En el grupo placebo 15 pacientes desarrollaron hepatitis. En referencia a los datos de seguridad del ensayo clínico, el porcentaje de efectos adversos locales a las 72 horas de la administración de cada dosis fue de 2,8% en el grupo vacuna y 1,9% en el placebo. Ambos grupos presentaron el mismo porcentaje de efectos sistémicos adversos durante las primeras 72 horas de la administración de la vacuna y el placebo (1,9%). Tampoco hubo diferencias en efectos adversos graves en los 30 días, ni en el seguimiento de 19 meses. Ninguno de los eventos que propiciaron hospitalización o muerte se relacionaron con la administración de la vacuna [124]. A pesar de que el embarazo era un criterio de exclusión del ensayo clínico, 37 mujeres embarazadas recibieron un total de 53 dosis de vacuna que fue bien tolerada, salvo por una paciente que refirió dolor en el punto de inyección de la vacuna. En estas mujeres no se produjo ningún aborto espontáneo. En las mujeres que continuaron con el embarazo (no optaron por abortar) no hubo problemas en el parto ni en los recién nacidos, que presentaron pesos similares a los del grupo placebo [126].

En el seguimiento realizado a los 54 meses [127], se han registrado 60 casos de hepatitis E. Siete casos en el grupo de vacunados (0,3 casos por 10.000 personas/año) y 53 casos en el grupo placebo (2,1 casos por 10.000 personas/año) lo que significa una eficacia de la vacuna del 86,8% a los 4 años y medio. En cuanto al desarrollo de anticuerpos frente al VHE, el 87% de una muestra aleatorizada que era seronegativa al comienzo del ensayo, resultó

positivo al cabo del seguimiento. En el grupo placebo solo desarrollaron anticuerpos el 9% de los individuos. La mayoría de los sujetos vacunados presentaban anticuerpos detectables frente al VHE al final de los 4,5 años seguimiento, si bien, los anticuerpos disminuían de forma rápida en los primeros dos años. Es de destacar que la mayoría de los casos que desarrollaron hepatitis E en el grupo de vacunados, se infectaron por el genotipo 4 y la vacuna había sido confeccionada con el genotipo 1. Se esperaba que al pertenecer todos los genotipos a un mismo serotipo se hubiera dado una protección cruzada, por este motivo debe explorarse la eficacia de esta vacuna frente a otros genotipos [127]. Los estudios que se han desarrollado en China sobre coste-efectividad, han mostrado que la vacunación puede ser eficiente, no solo en el grupo de edad en los que se ha realizado el ensayo clínico, sino que también lo sería en poblaciones envejecidas [128]. La OMS se ha posicionado a través del *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS), que revisó la seguridad de Hecolin® en 2014 concluyendo que los datos de seguridad derivados de los diferentes ensayos (fase I, II y III) realizados con esta vacuna en sujetos sanos son tranquilizadores. No obstante, recuerda que no hay datos suficientes en menores de 16 años ni en mayores de 65 años. Faltan datos en personas con enfermedades de base o con condiciones de inmunodepresión, tampoco existen datos en pacientes sometidos a trasplante o con hepatopatías crónicas. Se desconoce el efecto cuando se administra con otras vacunas y el grado de protección frente a otros genotipos de VHE diferentes al genotipo 1 [129]. El GACVS no hace una recomendación de la introducción de la vacuna para el uso rutinario en poblaciones en las que se producen brotes epidémicos o casos esporádicos.

Este Comité deja la decisión en las autoridades locales. El GACVS recomienda la realización de un ensayo post-comercialización para disponer de más datos, desaconsejando el uso rutinario en menores de 16 años, mayores de 65 años, pacientes con hepatopatía crónica, pacientes en lista de trasplante de órgano sólido, mujeres embarazadas o en viajeros. Las personas que van a viajar a una zona en las que se está produciendo una epidemia (ej: cooperantes y sanitarios) deben ser evaluados individualmente y la vacunación podría ser una opción [129]. La vacuna desarrollada por Glaxo-Smith-Kline y el ejército de los Estados Unidos no ha llegado a comercializarse, a pesar de que en el ensayo clínico realizado mostró ser efectiva y segura [123]. El panel que redacta este documento de consenso hace suyas las recomendaciones del GACVS sobre el uso de la vacuna comercializada.

RECOMENDACIONES:

- *No se recomienda la vacunación rutinaria en menores de 16 años, mayores de 65 años, pacientes con hepatopatía crónica, pacientes en lista de trasplante de órgano sólido, mujeres embarazadas o en viajeros (CIII)*
- *Se debería considerar de forma individual la vacunación en las personas que van a viajar a una zona en las que se está produciendo una epidemia (CIII)*

Referencias

- [1] 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): pii: 30561. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.26.30561.
- [2] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
- [3] European Food Safety Authority. Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4886>
- [4] Domanović D, Tedder R, Blümel J, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill* 2017; 22(16): pii: 30514. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514. [119]
- [5] Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 841-4.
- [6] López-López P, Zafra-Soto I, Ruiz-Torres L, et al. Diagnóstico de infección aguda por hepatitis e genotipo 3 mediante detección viral en saliva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(Supl C): 8.
- [7] Doting MHE, Weel J, Niesters HGM, Riezebos-Brilman A, Brandenburg A. The added value of hepatitis E diagnostics in determining causes of hepatitis in routine diagnostic settings in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 667-71.
- [8] Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367: 1237-44.

- [9] Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 126-41.
- [10] Gurley ES, Hossain MJ, Paul RC, et al. Outbreak of hepatitis E in urban Bangladesh resulting in maternal and perinatal mortality. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 658-65.
- [11] Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 28-33.
- [12] Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol* 2017; 27: e1929.
- [13] Anty R, Ollier L, Peron JM, et al. First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *J Clin Virol* 2012; 54: 76-8.
- [14] Tabatabai J, Wenzel JJ, Soboletzki M, Flux C, Navid MH, Schnitzler P. First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany. *J Clin Virol* 2014; 61: 170-2.
- [15] Chau TN, Lai ST, Tse C, et al. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 292-6.
- [16] Goel A, Aggarwal R. Advances in hepatitis E - II: Epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 1065-74.
- [17] Crossan CL, Simpson KJ, Craig DG, et al. Hepatitis E virus in patients with acute severe liver injury. *World J Hepatol* 2014; 6: 426-34.

- [18] Lachish T, Erez O, Daudi N, Shouval D, Schwartz E. Acute hepatitis E virus in pregnant women in Israel and in other industrialized countries. *J Clin Virol* 2015; 73: 20-4.
- [19] Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 1388-97 e1.
- [20] Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 142-52.
- [21] Fontana RJ, Engle RE, Scaglione S, et al. The role of hepatitis E virus infection in adult Americans with acute liver failure. *Hepatology* 2016; 64: 1870-80.
- [22] Scobie L, Dalton HR. Hepatitis E: source and route of infection, clinical manifestations and new developments. *J Viral Hepat* 2013; 20: 1-11.
- [23] Singh S, Mohanty A, Joshi YK, Dwivedi SN, Deka D. Outcome of hepatitis E virus infection in Indian pregnant women admitted to a tertiary care hospital. *Indian J Med Res* 2001; 113: 35-9.
- [24] Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007; 46: 387-94.
- [25] Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477-88.
- [26] 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.
- [27] Rivero-Juarez A, Camacho A, Merchante N, et al. Incidence of liver damage of uncertain origin in HIV patients not co-infected with HCV/HBV. *PLoS One* 2013; 8: e68953.

- [28] Merchante N, Parra-Sanchez M, Rivero-Juarez A, et al. High prevalence of antibodies against hepatitis E virus in HIV-infected patients with unexplained liver disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 532-5.
- [29] Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481-9.
- [30] Barrague H, Condat B, Petitdidier N, et al. Chronic hepatitis E virus infection in a cirrhotic patient: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7915.
- [31] Gonzalez-Tallon AI, Moreira Vicente V, Mateos Lindemann ML, Achecar Justo LM. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 398-400.
- [32] Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med.* 2009 17; 150:430-1.
- [33] Behrendt P, Lüth S, Dammermann W, et al. Exacerbation of hepatitis E virus infection during anti-TNF α treatment. *Joint Bone Spine* 2017; 84:217-19.
- [34] Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481-9.
- [35] Unzueta A, Rakela J. Hepatitis E infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2014; 20: 15-24.
- [36] Giordani MT, Fabris P, Brunetti E, Goblirsch S, Romano L. Hepatitis E and lymphocytic leukemia in Man, Italy. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 2054-6.

- [37] Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013; 122: 1079-86.
- [38] McPherson S, Elsharkawy AM, Ankcorn M, et al. Summary of the British Transplantation Society UK Guidelines for Hepatitis E and Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2018; 102:15-20.
- [39] Pineda JA, Cifuentes C, Parra M, et al. Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. *AIDS* 2014; 28: 1931-7.
- [40] Rivero-Juarez A, Cuenca-Lopez F, Martinez-Peinado A, et al. Rural habitat as risk factor for hepatitis E virus seroconversion in HIV-infected patients: A prospective longitudinal study. *Zoonoses Public Health* 2017; 64: e60-e64
- [41] Neukam K, Barreiro P, Macias J, et al. Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 465-8.
- [42] Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 1025-7
- [43] Rivero-Juarez A, Martinez-Duenas L, Martinez-Peinado A, et al. High hepatitis E virus seroprevalence with absence of chronic infection in HIV-infected patients. *J Infect* 2015; 70: 624-30.
- [44] Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1006-10.

- [45] Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2010; 138:145-66.
- [46] Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med* 2014; 6: 45-59.
- [47] Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol* 2012; 56: 500-2.
- [48] Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, et al. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. *Transpl Infect Dis* 2017;19(1).
- [49] Riveiro-Barciela M, Sauleda S, Quer J, et al. Red blood cell transfusion-transmitted acute hepatitis E in an immunocompetent subject in Europe: a case report. *Transfusion* 2017; 57: 244-7.
- [50] Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384: 1766-73.
- [51] Tedder RS, Ijaz S, Kitchen A, et al. Hepatitis E risks: pigs or blood-that is the question. *Transfusion* 2017; 57: 267-72.
- [52] Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill* 2013; 18(31).
- [53] Cleland A, Smith L, Crossan C, et al. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang* 2013; 105: 283-9.

- [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.
- [55] Piron M, De la Torre Rial C, Bes M, et al. Infección por el virus de la hepatitis E: incidencia y características epidemiológicas en donantes de sangre. *Blood Transfusion* 2017; 15 (Suppl 2): s292
- [56] Ojea A, Gonzalez I, Blanco L, et al. Prospective study of prevalence of hepatitis E virus in donors from North-Spain. 27th Regional Congress of the ISBT. June 17-21, 2017. Copenhagen, Demark. Abstract P-409
- [57] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to Hepatitis E virus.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/06/WC500209354.pdf. (último acceso Diciembre, 2017).
- [58] European Pharmacopoeia: human plasma (pooled and treated for virus inactivation). *European Pharmacopoeia* 5.0 2014; 01/2005/1646.
[http://library.njucm.edu.cn/yoadian/ep/EP501E/16monographs/17monographs k/human plasma for fractionation/0853e/pdf](http://library.njucm.edu.cn/yoadian/ep/EP501E/16monographs/17monographs%20k/human%20plasma%20for%20fractionation/0853e/pdf) (último acceso Diciembre 2017).
- [59] Baylis SA, Terao E, Blumel J, Hanschmann KO. Collaborative study for the establishment of the Ph. Eur. Hepatitis E virus RNA for NAT testing biological reference preparation batch 1. *Pharmeur Bio Sci Notes* 2017; 2017:12-28.
- [60] Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Van der Eijk AA. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol* 2017; 66: 1082-1095

- [61] Dalton HR, van Eijk JJJ, Cintas P, et al. Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: A prospective multicentre study. *J Hepatol* 2017; 67: 925-32.
- [62] van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology* 2017; 89: 909-917.
- [63] 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
- [64] 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.
- [65] Sanjuan-Jimenez R, Robles-Díaz M, Sanabria J, et al. Prevalence of hepatitis E markers in Spanish patients with suspected drug-induced liver injury. Presented at the 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC, October 20-24, 2017. Abstract 793.
- [66] Zhao C, Wang Y. Laboratory diagnosis of HEV Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 948:191-209.
- [67] Geng Y, Zhao C, Huang W et al. Detection and assessment of infectivity of hepatitis E virus in urine. *J Hepatol* 2016; 64: 37-43.
- [68] Fujiwara S, Yokokawa Y, morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat* 2014; 21: 78-89.
- [69] Huang S, Zhang X, Jiang H, et al. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One* 2010; 5: e13560.
- [70] Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 116-38.

- [71] Zaki MEL-S, Found MF, Mohamed AF. Value of hepatitis E virus detection by cell culture compared with nested PCR and serological studies by IgM and IgG. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009; 56:73-9.
- [72] Zhang H, Rao H, Wang J, et al. Role of HEV antigen detection for diagnosis of acute hepatitis E. Presented at the 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC, October 20-24, 2017. Abstract 760.
- [73] Zhang F, Li X, Li Z et al. Detection of HEV antigen as a novel marker for the diagnosis of hepatitis E. *J Med Virol* 2006; 78: 1441-8.
- [74] Wen GP, Tang ZM, Yang F, et al. A valuable antigen detection method for diagnosis of acute hepatitis E. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 782-8.
- [75] Protzer U; Böhm F, Longerich T, et al. Molecular detection of hepatitis E virus (HEV) in liver biopsies after liver transplantation. *Mod Pathol* 2015; 28: 523-32.
- [76] Baylis SA, Hanschmann KM, Blümel J, Nübling CM. Standardization of Hepatitis E (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1234-9.
- [77] Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, et al. Performance of two commercial assays for detecting hepatitis E virus RNA in acute or chronic infections. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 1913-6.
- [78] Avellon A, Morago L, García-Galera del Carmen M, Muñoz M, Echevarria JM. Comparative sensitivity of comercial tests for hepatitis E genotype 3 virus antibody detection. *J Med Virol* 2015; 87: 1934-9.

- [79] Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, et al. Performance of a new rapid test for detecting anti-hepatitis E virus immunoglobulin M in immunocompetent and immunocompromised patients. *J Clin Virol* 2015; 70: 101-4.
- [80] Wenzel H, Preiss J, Schemmerer M, Huber R, Jilg W. Test performance characteristics of anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis* 2013; 207: 497-500.
- [81] Harlt J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe: A meta-analysis. *Viruses* 2016; 8: pii: E221.
- [82] Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011; 161: 84-92.
- [83] Pisanic N, Rahman A, Saha SK, et al. Development of an oral fluid immunoassay to assess past and recent hepatitis E virus (HEV) infection. *J Immunol Methods* 2017; pii: S0022-1759(17)30009-1.
- [84] Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, et al. Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *J Med Virol* 2014; 86: 478-83.
- [85] Ferguson M, Walker D, Mast E, Fields H. Report of a collaborative study to assess the suitability of a reference reagent for antibodies to hepatitis E virus. *Biologicals* 2002; 30: 43-8.
- [86] Germer JJ, Ankoudinova I, Yevgeniy S, et al. Hepatitis E virus (HEV) detection and quantification by a Real-time Reverse Transcription-PCR assay calibrated to the World Health Organization Standard HEV-RNA. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 1478-87

- [87] Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013; 33: 722-726.
- [88] Peron JM, Abravanel F, Guillaume M, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int* 2016; 36: 328-333
- [89] Tavitian S, Peron JM, Huguet F, et al. Ribavirin for chronic hepatitis prevention among patients with haematological malignancies. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1466-1469.
- [90] Del Bello A, Guilbeau-Frugier C, Josse AG, Rostaing L, Izopet J, Kamar N. Successful treatment of hepatitis E virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis with ribavirin. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 279-283.
- [91] Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011; 52: 60-62.
- [92] Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014; 370: 1111-1120.
- [93] Chaillon A, Sirinelli A, De Muret, Nicand E, d'Alteroche L, Goudeau A. Sustained virological response with ribavirin in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 841-843.
- [94] Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1612-1618.

- [95] Mallet V, Nicand E, Sultanik P, Cjakvetadze C, Tessé S, Thervet E, et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010; 153: 85-89.
- [96] Goyal R, Kumar A, Panda SK, Paul SB, Acharua SK. Ribavirin therapy for hepatitis E virus-induced acute on chronic liver failure: a preliminary report. *Antivir Ther* 2012; 17: 1091-1096.
- [97] Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, et al. An early viral response predicts the virological response to ribavirin in hepatitis E virus organ transplant patients. *Transplantation* 2015; 99: 2124-2131.
- [98] Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 96-99.
- [99] Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferón-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver trasplantation. *Clin Infect Dis* 2010; 50: e30-33.
- [100] Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150:82-85.
- [101] Donnelly MC, Imlach SN, Abravanel F, et al. Sofosbuvir and daclatasvir antiviral therapy fails to clear HEV viremia and restore reactive T cells in a HEV/HCV co-infected liver transplant recipient. *Gastroenterology* 2017; 152: 300-301.
- [102] Van der Valk M, Zaaijer HL, Kater AP, Schinkel J. Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2017; 66: 242-243.

- [103] Todesco E, Demeret S, Calin R, et al. Chronic hepatitis E in HIV/HBV coinfecting patient: lack of power of sofosbuvir-ribavirin. *AIDS* 2017; 31: 1346-1348.
- [104] Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016; 12:77-85.
- [105] Murrison LB, Sherman KE. The enigma of hepatitis E virus. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 13:484–91.
- [106] Liu L and Liu Y. Analysis of acute to chronic hepatitis E: 6-10 year follow-up. *Hepato-gastroenterology* 2011; 58: 324-325.
- [107] Festa S, Garbuglia AR, Baccini F, et al. Acute fulminant hepatitis E virus genotype 3e infection: description of the first case in Europe. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2014; 46:727–31.
- [108] Mateos-Lindemann ML, Aguilar MD, Galdámez AG, et al. Acute, Chronic and Fulminant Hepatitis E: Ten Years of Experience (2004-2013). *International Journal of Gastroenterology Disorders & Therapy* 2014; 1: 102
- [109] Kumar AS, Kumar SP, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007; 46:387-94.
- [110] Kumar N, Das V, Agarwal A, Pandey A, Agrawal S. Fetomaternal outcomes in pregnant women with hepatitis E infection; still an important fetomaternal killer with an unresolved mystery of increased virulence in pregnancy. *Turk J Obstet Gynecol* 2017; 14: 106-13.
- [111] Tsega E, Krawczynski K, Hansson BG, Nordenfelt E. Hepatitis E virus infection in pregnancy in Ethiopia. *Ethiop Med J* 1993; 31: 173-181.

- [112] Rasheeda CA, Navaneethan U, Jayanthi V. Liver disease in pregnancy and its influence on maternal and fetal mortality: a prospective study from Chennai, Southern India. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 362-4.
- [113] Rivero-Juarez A, Frias M, Rodriguez-Cano D, Cuenca-López F, Rivero A. Isolation of Hepatitis E Virus From Breast Milk During Acute Infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1464.
- [114] Chibber RM, Usmani MA, Al-Sibai MH. Should HEV infected mothers breast feed? *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 15-20.
- [115] Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811-7.
- [116] GeurtsvanKessel CH, Islam Z, Mohammada QD, Jacobs BC, Endtz HP and Osterhaus MR. Hepatitis E and Guillain-Barré Syndrome. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1369-1370.
- [117] Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol* 2016; 22:7030-7045
- [118] Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis* 2010; 202:835
- [119] Johne R, Trojnar E, Filter M, Hofman J. Thermal stability of hepatitis E virus as estimated by a cell culture method. *App Environ Microbiol* 2016; 82: 4225-4231.
- [120] DuPont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler`s diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 328: 1821-7
- [121] Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepatol* 2003; 10: 61-69.

- [122] Montella F, Rezza G, Di Sora F, Pezzotti P, Recchia O. Association between hepatitis E virus and HIV infection in homosexual men. *Lancet* 1994; 344: 1433.
- [123] Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen PM, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356:895-903.
- [124] Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 895-902.
- [125] Zhang J, Zhang XF, Zhou C, et al. Protection against hepatitis E virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O397-O405
- [126] Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology* 2012; 55: 2038
- [127] Zhang J, Shih JW, Wu T, Li SW, Xia NS. Development of the hepatitis E vaccine: from bench to field. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 79-88.
- [128] Xiaoqing Cheng, Yueyuan Zhao, Xuefeng Zhang, Hui Jin, Jie Min. Health economic evaluation of immunization strategies of hepatitis E vaccine for elderly population. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13: 1873-1878.
- [129] Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2015/wer9018.pdf?ua=1> (último acceso Diciembre 2017).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ana Avellón: ha recibido honorarios por participar en reuniones como ponente por parte de Gilead Sciences, Abbvie, Siemens HealthCare, Abbott, Diasorin y Mikrogen.

Antonio Aguilera: Sin conflicto de interés que declarar.

Antonio Rivero Juárez: ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Gilead Sciences y Roche Diagnostics; ha recibido honorarios por participación en reuniones como ponente por parte de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, JanssenCilag, ViiVHealthcare, y Merck Sharp &Dohme; ha recibido becas para investigación de Abbvie y ViiVHealthcare.

Antonio Rivero: ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, BristolMyersSquibb, Gilead Sciences, Merck Sharp &Dohme y ViiVHealthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp &Dohme y ViiVHealthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp &Dohme y ViiVHealthcare.

Christian Gortazar: Sin conflicto de interés que declarar.

David Rodríguez Lázaro: Sin conflicto de interés que declarar.

Federico García: ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Gilead Sciences, Merck Sharp &Dohme, Roche Diagnostics, Werfen, ViiVHealthcare, Hologic; ha recibido becas para investigación de Gilead Sciences, Gilead Sciences, Merck Sharp &Dohme, y Roche Diagnostics.

Francisco Tellez: Sin conflicto de interés que declarar.

Jose Antonio Oteo: ha recibido honorarios por participar en reuniones como ponente por parte de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, JanssenCilag, Merck Sharp &Dohme, Abbvie, Novartis, BoehringerIngelheim, Roche, y Pfizer. Asimismo, ha recibido becas para investigación de Gilead Sciences.

Juan Antonio Pineda: declara haber recibido honorarios por consultoría de Abbvie, BoehringerIngelheimPharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, JanssenCilag y Merck Sharp and Dohme; haber recibido becas para investigación de BoehringerIngelheimPharmaceuticals, Bristol-MyerSquibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, JanssenCilag, Merck Sharp and Dohme, Roche Pharma y ViiVHealthcare, y haber recibido honorarios por charlas de BoehringerIngelheimPharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, JanssenCilag, Merck Sharp and Dohme, Roche Pharma y ViiVHealthcare.

Juan Macías: ha sido investigador en ensayos clínicos apoyados por Bristol-Myers Squibb, Gilead y Merck Sharp & Dome. Ha recibido honorarios por ponencias de Gilead, Bristol-Myers Squibb y Merck Sharp & Dome, y

honorarios por consultorías de Bristol Myers-Squibb, Gilead y Merck Sharp & Dome.

Luis Enrique Morano ha recibido honorarios por participar en reuniones como ponente por parte de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, JanssenCilag, Merck Sharp &Dohme, Abbvie, Novartis, BoehringerIngelheim, Roche, y Pfizer.

María Teresa Pérez Gracia: Sin conflicto de interés que declarar.

Miguel García Deltoro: ha realizado trabajos de consultoría para ViiVHealthCare y Janssen; ha recibido compensación económica por charlas de Janssen, MSD, Gilead y Abbvie; ha recibido financiación para Reuniones y Congresos de MSD y Gilead; ha participado como investigador en ensayos Clínicos de MSD, Gilead, Janssen y ViiV; ha recibido financiación para programas educativos y cursos ViiV, Gilead, Janssen, MSD y Abbvie.

Nicolás Merchante: ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Merck Sharp and Dome y ha recibido ayudas para asistencia a congresos de JanssenCilag, Merck Sharp and Dome, Gilead Sciences y ViiVHealthcare.

Rafael Granados: Sin conflicto de interés que declarar

