DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E

Antonio Rivero Juárez

Grupo de Investigación Virología Clínica y Zoonosis. Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

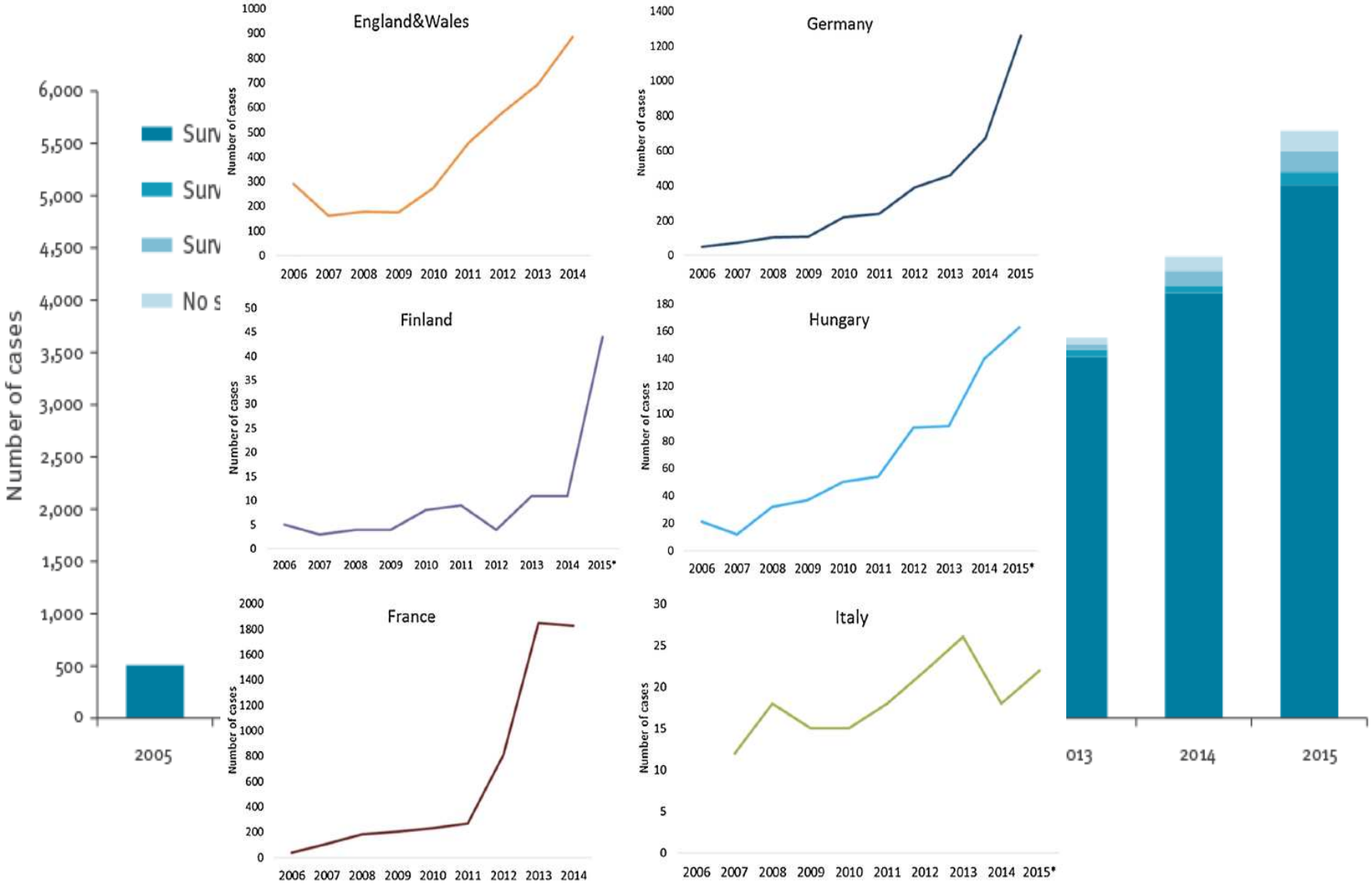
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Conflicto de interés

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, Janssen Cilag, ViiV Healthcare, y Merck Sharp & Dohme; ha recibido becas para investigación de Abbvie y ViiV Healthcare.

¿Por qué es necesario realizar unas guías sobre VHE?

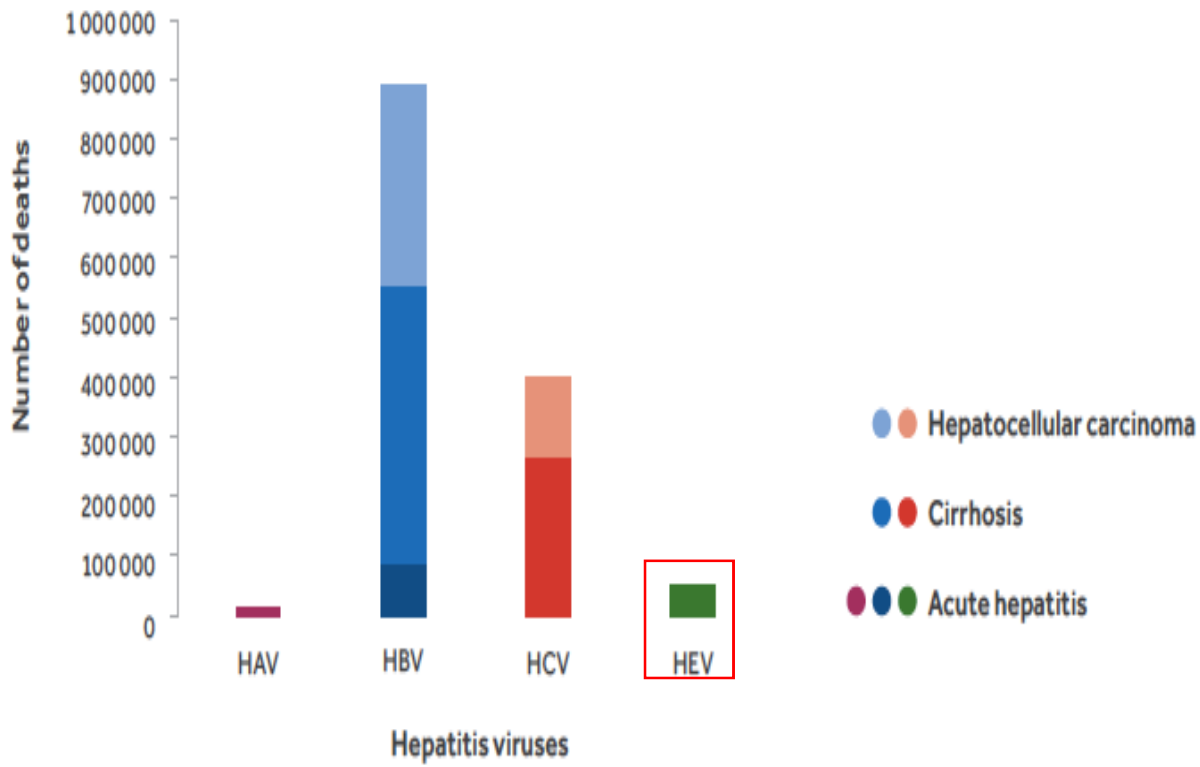
Aumento del número de casos en los últimos años



Aspinall et al Eurosurveillance 2017
Adlhoch et al J Virol 2016

Mortalidad hepatitis aguda

Fig. 1. Deaths from viral hepatitis, by virus and type of sequelae, 2015: most viral hepatitis deaths are due to the late complications of HBV and HCV infection



World Health Organization

GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017

Manifestaciones clínicas emergentes

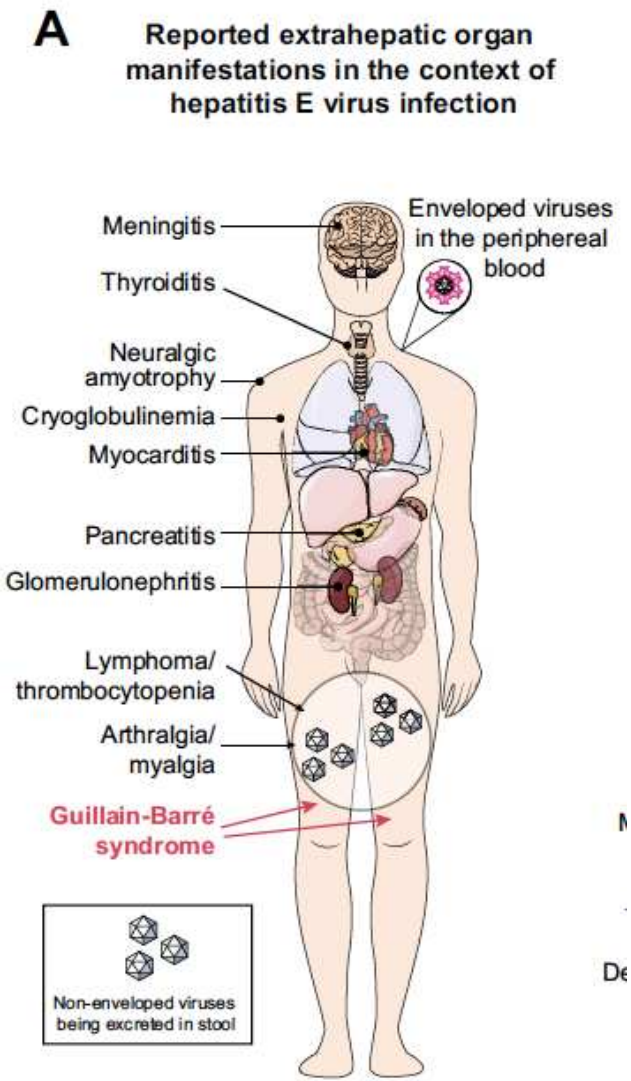


Table 1. Likelihood of causal relationship between HEV infection and assumed extrahepatic manifestation.

Assumed extrahepatic manifestation	Current data	Hill's criteria	Estimated likelihood of causal relationship
Neuralgic amyotrophy	• Acute HEV infection in 11% of NA patients • HEV replication in neuronal cells proven (*in vitro*)	• Strong association, temporality • Experimental	Very probable
Guillain-Barré syndrome	• Acute HEV infection in 10% of GBS patients from India and 5% from the Netherlands • HEV replication in neuronal cells proven (*in vitro*) • Typical post-infectious condition	• Strong association, temporality, consistency (consistent findings in two independent cohorts) • Experimental • Plausibility	Very probable
Cryoglobulinemia	• 9/10 during HEV infection • Elevated anti-HEV seroprevalence rate in patients with idiopathic cryoglobulinemia • Similar mechanisms described for HCV	• Temporality • Plausibility	Possible
Glomerulonephritis	• 9/51 patients with renal impairment during chronic HEV infection • Similar mechanisms described for HCV • Evidence from various experimental data	• Strong association, • Plausibility • Experimental	Very probable
Acute pancreatitis	• Large number of reports from HEV-GT1 region describing AP shortly after the diagnosis of acute HEV infection • Known for other viral infections, e.g., HAV/HBV/HCV-infection	• Temporality, consistency • Plausibility	Very probable
Hematological diseases	• Several cases observed. • High incidence of MGUS during HEV infection in a single study (However, it is possible that underlying haematological disease made patients susceptible for HEV infection)	• Strong association	Possible
Meningitis	• HEV detection in CSF • HEV replication in neuronal cells proven	• Temporality, plausibility • Experimental	Possible
Autoimmune hepatitis	• Elevated anti-HEV seroprevalence rate in AIH patients		Under debate
Thyroiditis	• Only single case reports		Doubtful
Myocarditis	• Single cases • Only one single small study, which did not observe an association		Doubtful

Pischke S et al J Hepatol 2017
Dalton. Nature Neurol. 2016

Science

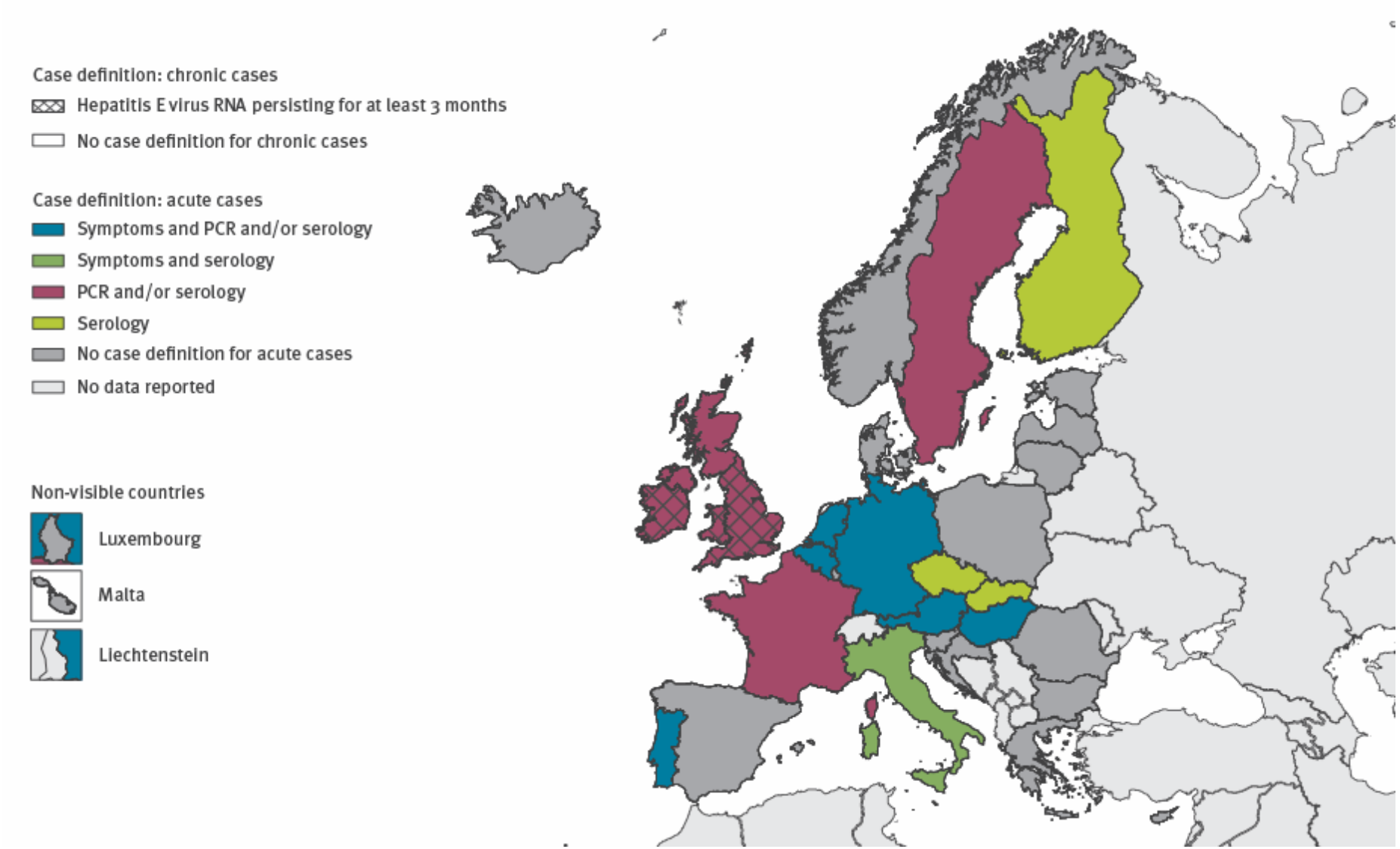
EUROPE'S NEW HEPATITIS PROBLEM

Many get infected with hepatitis E, and a few get very sick. How can the virus be stopped?

By **Kai Kupferschmidt**

Science 2016; 353: 862-863

Sin Estrategia Nacional Diagnóstica



Aspinall et al Eurosurveillance 2017

Sin Estrategia Nacional de prevención de trasmisión por hemoderivados

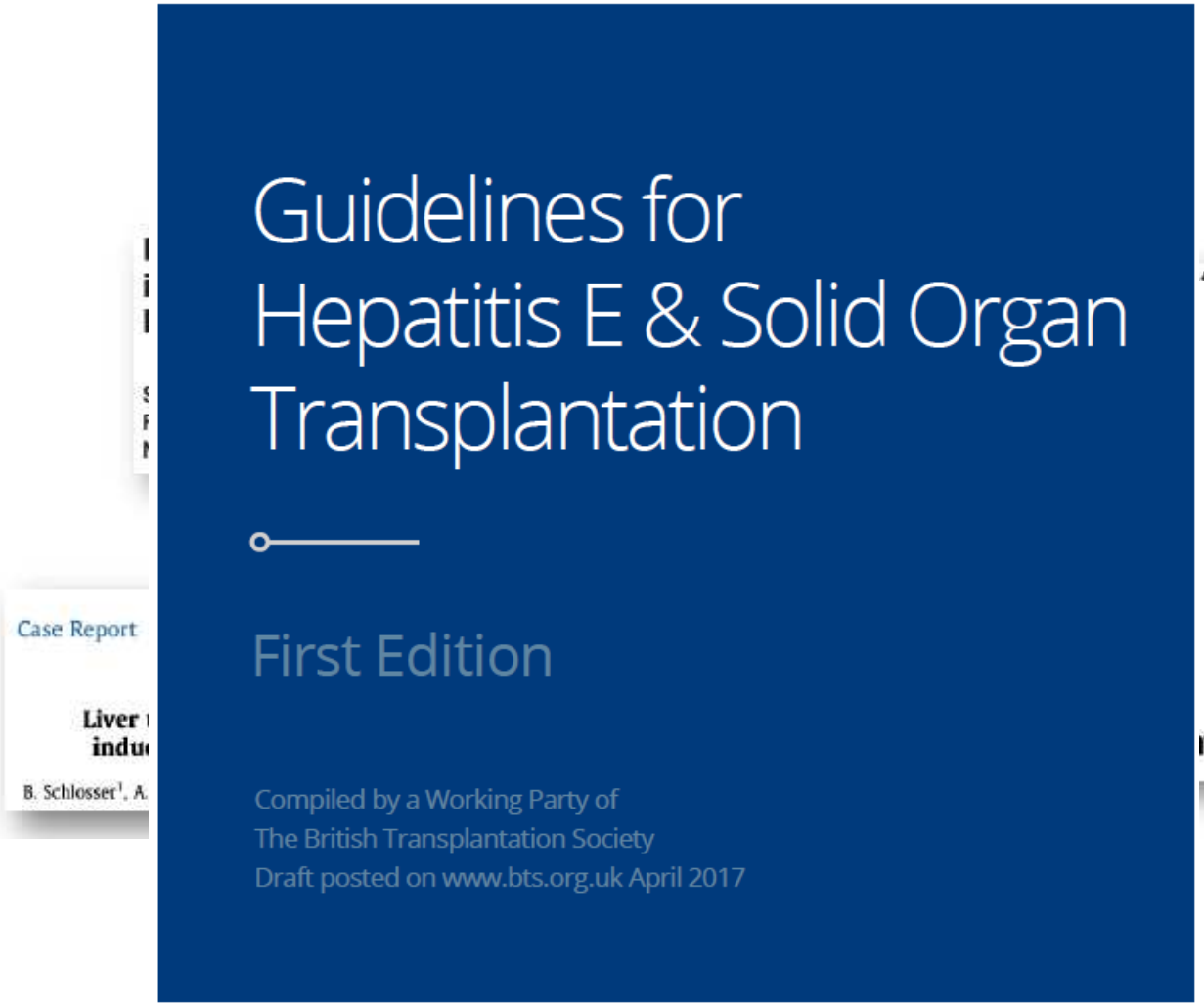
EUROROUNDUP

Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening?

D Domanović [1], R Tedder [2], J Blümel [3], H Zaaijer [4], P Gallian [5], C Niederhauser [6], S Sauleda Oliveras [7], J O'Riordan [8], F Boland [8], L Harritshøj [9], MSJ Nascimento [10], AR Ciccaglione [11], C Politis [12], C Adlhoch [1], B Flan [13], W Oualikene-Gonin [14], G Rautmann [15], P Strengers [16], P Hewitt [17]

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
2. Hepatitis E Study Group, Joint PHE/NHSBT Blood Borne Virus Unit, PHE, Colindale, London, United Kingdom
3. Paul-Ehrlich-Institute, Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, Virus Safety Section, Langen, Germany
4. Sanquin, Blood-borne Infections & AMC, Clinical Virology, Amsterdam, the Netherlands
5. Etablissement Français du Sang, Saint-Denis, France
6. Interregionale Blood Transfusion SRC, Berne, Switzerland
7. Transfusion Safety Laboratory, Banc de Sang i Teixits, Barcelona, Catalonia, Spain
8. Irish Blood Transfusion Service, Dublin, Ireland
9. Rigshospitalet, Department of Clinical Immunology, Copenhagen, Denmark
10. University of Porto, Faculty of Pharmacy, Porto, Portugal
11. National Health Institute, Viral Hepatitis Division, Department of Infectious Diseases, Rome, Italy
12. Hellenic Coordinating Haemovigilance Centre, Athens, Greece
13. LFB Biomedicaments, Biological Safety Surveillance, Courtaboeuf Cedex, France
14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis Cedex, France
15. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Strasbourg, France
16. International Plasma Fractionation Association, Amsterdam, Netherlands
17. NHS Blood and Transplant, London, United Kingdom

Sin Estrategia Nacional de prevención de trasmisión por tejidos



Sin Estrategia Nacional Preventiva alimentaria

EFSA Journal

SCIENTIFIC OPINION

ADOPTED: 8 June 2017

doi: 10.2903/j.efsa.2017.4886

Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ),
Antonia Ricci, Ana Allende, Declan Bolton, Marianne Chemaly, Robert Davies,
Pablo Salvador Fernandez Escamez, Lieve Herman, Kostas Koutsoumanis, Roland Lindqvist,
Birgit Nørrung, Lucy Robertson, Giuseppe Ru, Moez Sanaa, Marion Simmons,
Panagiotis Skandamis, Emma Snary, Niko Speybroeck, Benno Ter Kuile, John Threlfall,
Helene Wahlström, Ilaria Di Bartolo, Reimar Johne, Nicole Pavio, Saskia Rutjes,
Wim van der Poel, Petra Vasickova, Michaela Hempen, Winy Messens, Valentina Rizzi,
Francesca Latronico and Rosina Girones

Coordinador:
Antonio Rivero Juárez

Redactores:
Luis E. Morano
Nicolás Merchante
Antonio Aguilera
Miguel García del Toro
José Antonio Oteo

Revisores:
Juan Macías
Francisco Téllez
Ana M. Avellón
Federico García
Juan Antonio Pineda
Antonio Rivero
Rafael Granados
María T Pérez Gracia
Christian Gortazar
David García Lázaro

He de confesar que lo que quiero presentaros realmente es otra cosa…

¿Por qué se hace el congreso de GeHEP en Córdoba?

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E

Metodología-cronograma

04/07/17	**Invitación para formar parte del Panel de Expertos.**
07/07/17	Aceptación de participación y composición final del Panel de Expertos
07/07/17	Envío de metodología y cronograma del Documento
29/09/17	Entrega del texto por cada redactor a los revisores.
16/10/17	Plazo final para la contestación de los revisores.
01/11/17	Plazo final para la entrega de los documentos por los redactores al coordinador (se ruega no agotar esta fecha).
15/11/17	Envío del primer borrador del documento a todos los redactores y revisores.
01/12/17	Reunión presencial del panel (fecha variable según eventos).
08/12/17	Recepción de las modificaciones sugeridas en la reunión presencial.
13/12/17	Documento definitivo (primera redacción). Se circula entre los redactores para corregir errores.
01/02/17	Exposición del borrador del Documento en la web de SEIMC/GEHEP y apertura del plazo para comentarios y alegaciones.

Estructura del documento

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

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

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

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

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

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

Se recomienda cribado en:

- En pacientes con hepatitis aguda, incluyendo mujeres embarazadas (AII).
- En pacientes con FHA con independencia del diagnóstico inicial, edad o historial de viajes (AII).
- En los pacientes con enfermedad hepática crónica conocida o de reciente diagnóstico con descompensación y/o datos sugestivos de inflamación hepática aguda (AII).
- Cualquier persona transfundida que desarrolle alteraciones analíticas o clínicas sugestivas de hepatitis aguda (CII).
- En el proceso diagnóstico de una hepatitis crónica (AII).
- En pacientes inmunosuprimidos con elevación de transaminasas (AII).
- En pacientes con enfermedad hepática inexplicada (AII).
- No se recomienda el estudio de los contactos cercanos de un caso con infección por VHE documentada, salvo en el caso de que presenten manifestaciones clínicas o alteraciones analíticas sugestivas de hepatitis o compartan fuente de infección con el caso (AII).

- En todos los donantes de órganos, vivos o fallecidos (AII).
- En receptores de órgano solido o médula ósea de un donante con ARN VHE positivo, se debe realizar una monitorización de ARN VHE post-trasplante y repetirla periódicamente en aquellos con elevación de transaminasas (BIII).
- Los bancos de sangre deberían considerar el despistaje sistemático del VHE en función de la prevalencia en las diferentes áreas de influencia (AII).
- En los pacientes con cualquiera de las manifestaciones clínicas extrahepáticas que se han asociado con el VHE, incluso en ausencia de alteraciones hepáticas (BII).
- En pacientes con sospecha de hepatitis medicamentosa (BII).

¿Por qué se hace el congreso de GeHEP en Córdoba?

Averroes (1126dc)
Medicina Moderna

Maimonides (1135dc)
Farmacología Moderna

Abulcasis (936dc)
Cirugía Moderna

Córdoba, cuna de la ciencia

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

- El diagnóstico de la infección aguda por VHE en individuos inmunocompetentes se basa en la presencia de Anti-VHE-IgM y/o ARN-VHE, teniendo en cuenta que, cuando solo una de las dos pruebas es positiva, es recomendable muestra de seguimiento para evidenciar seroconversión (AII).

- A pesar de su menor sensibilidad, la detección del Ag-VHE, como método de diagnóstico directo de la infección por el VHE, puede ser una alternativa a la determinación de ARN-VHE en laboratorios que no dispongan de la tecnología adecuada para el diagnóstico molecular (AIII).

- El diagnóstico de la infección crónica se basa en la presencia del ARN-VHE durante más de tres meses en sangre u otro fluido corporal (AII).

- El diagnóstico de infección pasada se basa en la presencia aislada de anticuerpos Anti-VHE-IgG (AII).

- Aunque carezca de utilidad diagnóstica, la caracterización del VHE en genotipos y subtipos, mediante secuenciación directa o de nueva generación y posterior análisis filogenético, puede ser importante para 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)

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

Hepatitis aguda

- 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).

Hepatitis crónica

- 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 el retratamiento 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).

Manifestaciones extrahepaticas

- 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).

¿Por qué se hace el congreso de GeHEP en Córdoba?

Excelencia gastronómica

Premios Internacionales
Aceite de oliva

Venta del Barón
Priego
(1º Premio)

Parqueoliva Serie Oro
Priego
(2º Premio)

Morellana
Luque
(3º Premio)

Denominación de origen Valle de los Pedroches
Ganador Mejor Jamón

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

Hepatitis aguda

- En pacientes inmunocompetentes con infección aguda y evolución clínica favorable se hará un seguimiento clínico-analítico ambulatorio durante las primeras 12 semanas, tras las cuales se repetirá determinación de ARN-VHE para evaluar aclaramiento viral espontáneo (AII).
- En pacientes con infección aguda y evolución clínica desfavorable con datos de insuficiencia hepática, se debe proceder al ingreso hospitalario y tratamiento (AIII).
- En caso de mejoría, completar ambulatoriamente tratamiento hasta confirmar la curación. En caso de persistir evolución desfavorable, debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos para soporte vital avanzado y trasplante hepático (AIII).
- En mujeres gestantes con infección aguda por VHE se deben realizar controles analíticos de función hepática semanales y monitorización fetal estrecha (AII).
- En caso de aclaramiento viral espontáneo y se procederá al alta. Si la evolución es desfavorable se procederá al ingreso hospitalario y eventualmente a la solicitud de trasplante hepático, debiendo en este caso procederse de forma individualizada con el feto en función del tiempo de gestación, las condiciones de la madre y el consejo ginecológico (AII).
- En mujeres lactantes con infección aguda asintomática no se contraindicará la lactancia materna. En caso de infección aguda sintomática se recomienda lactancia artificial y restricción del contacto materno – filial hasta el aclaramiento viral materno (AII).

Hepatitis crónica

- En pacientes con infección crónica y RVS12 con inmunodepresión persistente se debe confirmar la erradicación viral a las 24 y 48 semanas post-tratamiento para despistar las recidivas tardías (AII). Tras ello, en ausencia de fibrosis significativa (< F2) se procederá al alta (CIII).
- En pacientes con infección crónica y fibrosis > F2, incluso tras RVS, se debe continuar con controles clínico-analíticos y ecográficos hepáticos cada 6 meses y elastografía anual y en caso de progresión a cirrosis proceder en consecuencia con las medidas diagnóstico-terapéuticas estándar en estos casos (CIII).
- En pacientes con infección crónica resuelta, en los que persista la condición de inmunosupresión y la imposibilidad de evitar la exposición al VHE, realizar determinaciones anuales del ARN-VHE en sangre y heces mientras persista dicha situación (CIII).

Manifestaciones extrahepáticas

- 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).

Ciudad Patrimonio de la Humanidad

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

Recomendaciones generales

- La prevención de la infección por el VHE se debe basar en ofrecer información dirigida a evitar el contacto con las fuentes de infección (AII).
- En los viajes a países en desarrollo, y con el objeto de evitar el contacto con el VHE se deben 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; se debe evitar el consumo de fruta no pelada por uno mismo y de alimentos crudos en general (AII).
- Las personas con riesgo elevado de desarrollar un curso grave de la infección o de cronificación de la misma (cirróticos y trasplantados), 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 y evitar el consumo de estos productos (AII).
- 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 ≥ 70º durante un mínimo de 30 minutos (AI).

Poblaciones especiales

- 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 deben 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).
- Se debería recomendar la lactancia artificial en mujeres con infección aguda o crónica por el VHE (CIII).

Vacunas

- Existe una vacuna recombinante comercializada en China (Hecolin®) que se ha mostrado segura y eficaz en personas sanas mayores de 16 años y menores de 65 años (AI)
- 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 (ej: cooperantes y sanitarios) (CIII)

¿Dónde será la cena?

Consideraciones finales

- Eran necesarias unas Guías sobre VHE
- Recomendaciones para el diagnóstico, manejo, tratamiento y prevención del VHE desde un punto de vista multidisciplinar.
- El documento de consenso GeHEP/SEIMC supone el primer documento internacional específico que aborda el manejo clínico, diagnóstico, tratamiento y prevención del VHE.

¡Os esperamos en Córdoba!