



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**HEPATITIS E: CARACTERÍSTICAS Y FACTORES DE RIESGO EN  
DONANTES DE SANGRE**

**HEPATITIS E: CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS IN BLOOD  
DONORS**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA  
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN HEMOTERAPIA Y BANCO DE  
SANGRE**

**AUTOR:**

**JACKELYNE IVETTE CULLAS MUSAYON**

**ASESOR:**

**ERIK ALEXANDER SANCHEZ TREGEAR**

**LIMA-PERÚ**

**2024**



**ASESOR DE TRABAJO ACADÉMICO:**

**Lic. T.M. Erik Alexander Sanchez Tregear**  
**Departamento Académico de Tecnología Médica**

**ORCID: 0000-0001-6567-1639**

## **DEDICATORIA:**

A mis padres que han sido mis guías y han sabido inculcarme el deseo de superación en cada paso de la vida ; Gracias por ser como son, por su apoyo constante porque me han ayudado a forjar la persona que soy ahora.

A mi amado esposo Aldo, por el amor que me brinda cada día , por su respaldo y porque me enseña que siempre hay una luz al final del camino.

## HEPATITIS E : CARACTERÍSTICAS Y FACTORES DE RIESGO EN DONANTES DE SANGRE

### INFORME DE ORIGINALIDAD

|                     |                     |               |                         |
|---------------------|---------------------|---------------|-------------------------|
| <b>4%</b>           | <b>4%</b>           | <b>1%</b>     | <b>1%</b>               |
| INDICE DE SIMILITUD | FUENTES DE INTERNET | PUBLICACIONES | TRABAJOS DEL ESTUDIANTE |

### FUENTES PRIMARIAS

|          |  |               |
|----------|--|---------------|
| <b>1</b> | <b>repositorio.unfv.edu.pe</b><br>Fuente de Internet | <b>&lt;1%</b> |
| <b>2</b> | <b>www.scielo.cl</b><br>Fuente de Internet           | <b>&lt;1%</b> |
| <b>3</b> | <b>tdx.cat</b><br>Fuente de Internet                 | <b>&lt;1%</b> |
| <b>4</b> | <b>idoc.pub</b><br>Fuente de Internet                | <b>&lt;1%</b> |
| <b>5</b> | <b>doaj.org</b><br>Fuente de Internet                | <b>&lt;1%</b> |
| <b>6</b> | <b>doku.pub</b><br>Fuente de Internet                | <b>&lt;1%</b> |
| <b>7</b> | <b>iris.paho.org</b><br>Fuente de Internet           | <b>&lt;1%</b> |
| <b>8</b> | <b>www.revcocmed.sld.cu</b><br>Fuente de Internet    | <b>&lt;1%</b> |
| <b>9</b> | <b>es.slideshare.net</b><br>Fuente de Internet       |               |

## TABLA DE CONTENIDOS

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| ASESOR DE TRABAJO ACADÉMICO  |             |
| DEDICATORIA  |             |
| DECLARACIÓN DEL AUTOR  |             |
| TABLA DE CONTENIDOS  |             |
| RESUMEN  |             |
| INTRODUCCIÓN   | 1           |
| OBJETIVOS  | 3           |
| CAPÍTULO I. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS E             | 4           |
| 1.1 EPIDEMIOLOGÍA  | 5           |
| 1.2 PATOGENESIS  | 7           |
| 1.3 TRANSMISIÓN  | 8           |
| 1.3.1 Transmisión por agua   | 8           |
| 1.3.2 Transmisión zoonótica  | 9           |
| 1.3.3 Transmisión iatrogénica  | 9           |
| 1.4 MANIFESTACIONES DIAGNÓSTICAS   | 11          |
| 1.5 DIAGNOSTICO  | 13          |
| 1.5.1 Test serológicos   | 13          |
| 1.5.2 Detección de antígeno  | 14          |
| 1.5.3 Detección de ácido nucleico  | 14          |
| CAPITULO II FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE HEPATITIS E EN DONANTES DE SANGRE | 16          |
| 2.1 EDAD   | 17          |
| 2.2 SEXO   | 18          |
| 2.3 OCUPACIÓN  | 19          |
| 2.4 LUGAR DE RESIDENCIA  | 21          |
| 2.5 DIETA  | 22          |
| 2.6 ESTATUS ECONÓMICO  | 23          |
| 2.7 VIAJES   | 24          |
| CONCLUSIONES   | 26          |
| REFERENCIAS  | 27          |
| ANEXOS   | 35          |

## RESUMEN

A nivel mundial existen 20 millones de infecciones por el virus de la hepatitis E (VHE), según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se notificaron casos de VHE propagados por transfusión en Alemania, Reino Unido, Francia y España, lo que llevó a la implementación de la detección universal o selectiva del ARN del VHE en donaciones de sangre (es decir, en sangre destinada a transfusión a pacientes inmunocomprometidos) en 8 países europeos desde el 2012, entre ellos Reino Unido e Irlanda.

La detección del ARN del VHE en una muestra biológica (suero o heces) es el “Gold standard” para la confirmación de la infección del VHE aguda.

La implementación de un examen del VHE para la donación de sangre, debe hacerse junto con pautas dietéticas rigurosas para los pacientes que están en riesgo y una mayor conciencia de los médicos sobre los peligros de la transmisión alimentaria de la infección por VHE, dado el conocimiento actual sobre este riesgo.

Para el desarrollo de la monografía de tipo descriptiva, se llevó a cabo la revisión bibliográfica en bases de datos, revistas científicas y libros de los últimos años. Según lo revisado, en nuestro país la prevalencia de la infección por el VHE es aproximadamente 15%; asimismo, se describen las características de la infección y sus posibles factores de riesgo a tener en la cuenta en la selección de donantes de sangre: edad, sexo, lugar de residencia, dieta, viajes, ocupación y estatus económico.

**Palabras claves:** donaciones de sangre, prevalencia, infección.

## ABSTRACT

Worldwide, there are 20 million infections caused by the hepatitis E virus (HEV), according to the World Health Organization (WHO).

Cases of transfusion-spread HEV were reported in Germany, the United Kingdom, France, and Spain, leading to the implementation of universal or selective screening for HEV RNA in blood donations (i.e., in blood intended for transfusion to immunocompromised patients.) in 8 European countries since 2012, including the United Kingdom and Ireland.

The detection of HEV RNA in a biological sample (serum or feces) is the “Gold standard” for confirmation of acute HEV infection.

Implementation of HEV screening for blood donation should be done in conjunction with rigorous dietary guidelines for patients who are at risk and increased physician awareness of the dangers of dietary transmission of HEV infection, given the knowledge current information on this risk.

For the development of the descriptive monograph, a bibliographic review was carried out in databases, scientific journals and books from recent years. As reviewed, in our country the prevalence of HEV infection is approximately 15%; Likewise, the characteristics of the infection and its possible risk factors to take into account when selecting blood donors are described: age, sex, place of residence, diet, travel, occupation and economic status

**Keywords:** blood donation, prevalence, infection.

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis E consiste en la inflamación del hígado causada por la infección del VHE. Según la OMS, cada año ocurren 20 millones de infecciones por VHE en todo el mundo, lo que da como resultado aproximadamente 3,3 millones de casos de hepatitis E sintomáticos (1) y según la Centers for Disease Control and Prevention (CDC), en su reporte “CDC Yellow Book 2024” estima que ocurren 70,000 muertes cada año por VHE (2) . La seroprevalencia de anti VHE tiene una alta heterogeneidad a nivel mundial (3). Aproximadamente, 939 millones de personas han tenido alguna experiencia con el VHE, es decir 1 de cada 8 personas. Entre 15 y 110 millones de personas tienen una infección reciente o en curso por el VHE, a nivel global (4).

En nuestro país se ha reportado seroprevalencia para VHE de 14%, de un estudio que incluyó 5183 participantes de ambos sexos provenientes de 25 regiones del Perú (5).

Estudios recientes han demostrado que el riesgo de infección por VHE es mayor de lo esperado en donantes de sangre asintomáticos (6). Además, aproximadamente en el 0.04% a 0.12% de las donaciones de sangre se hallaron VHE RNA, demostrando una más alta prevalencia que la identificada en donantes para el virus de la hepatitis B, C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (7).

Se necesitan urgentemente acciones apropiadas para mejorar la situación del diagnóstico y la terapia del VHE, especialmente a la luz de la evidencia reciente. Además, es imperativo que se preste especial atención a los donantes de sangre al considerando la posibilidad de realizar pruebas de detección del VHE, dada la

inesperada alta seroprevalencia entre ellos. Además, el primer paso probablemente sería llamar la atención sobre la creación de pruebas de diagnóstico estandarizadas comercialmente disponibles, rentables y más sensibles y específicas (6).

Según la OMS, actualmente no hay vacunas aprobadas disponibles en Europa, aunque en China se ha desarrollado y aprobado una vacuna para prevenir la infección por VHE (1). Tan pronto como estén disponibles las vacunas contra el VHE autorizadas, se debe discutir hasta qué punto parece apropiada la vacunación de pacientes con riesgo de desarrollar hepatitis E crónica (8).

Ante el número creciente de infecciones de VHE en el mundo, se hace relevante y justifica conocer las características y los factores de riesgo de infección por VHE, los cuales son el punto de interés de esta monografía; el mejor entendimiento de estas pautas nos dará luz para la adopción de medidas de prevención y en un futuro según sea el escenario, el uso de tecnologías de reducción de patógenos y/o la implementación de pruebas de tamizaje.

## **OBJETIVOS**

1. Exponer las características de la infección por el virus de la hepatitis E.
2. Describir los factores de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis E más prevalentes en la población de donantes de sangre.

## CAPÍTULO I

### CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS E

A nivel mundial, los virus hepatotrópicos A-E son las mayores causas de enfermedades hepáticas agudas y/o crónicas, están asociadas con morbilidad y mortalidad importantes y representan un problema de salud global (9). En 1983, el VHE fue descubierto como causa de hepatitis epidémica (10), causante de aproximadamente 20 millones de infecciones cada año (1).

Es un virus de RNA monocatenario sin envoltura, de aproximadamente 7,2 kb, pertenece a la familia Hepeviridae, del género Ortohepevirus, especie Ortohepevirus A; contienen 3 marcos de lectura abierta (ORF, Open Reading Frame, de sus siglas en inglés) conocidos como: ORF1, ORF2 y ORF3 (11).

El ORF1 da lugar a una proteína no estructural de aproximadamente 1693 aminoácidos con función en la replicación viral, con al menos 4 dominios funcionales putativos: metiltransferasa, cisteína proteasa similar a papaína, helicasa y ARN polimerasa. Además, poseen un dominio X y otro dominio Y con función desconocida. El ORF2 da lugar a la proteína de la cápside de 660 aminoácidos. Sus tres dominios son S (shell), M (middle) y P (protruding), involucrados en el ensamblaje del virus y en la interacción con la célula huésped. El ORF3 codifica una fosfoproteína de 113 o 114 aminoácidos, según el genotipo; el ORF2 y ORF3 se superponen parcialmente y codifica una proteína correspondiente cuya función sería la interacción con el citoesqueleto para el proceso de ensamblaje de la cápside y de la partícula viral (11).

Se han caracterizado molecularmente ocho genotipos; cinco de ellos (HEV1-4 y 7) son infecciosos para los humanos. Los genotipos HEV1 y 2 solo infectan a los humanos. Otras especies como cerdos, jabalíes, ciervos y conejos (HEV3 y HEV4), camélidos dromedarios (HEV7) y camélidos bactrianos (HEV8) también están infectados por otros genotipos. Los genotipos VHE5 y VHE6 han sido aislados solo en jabalíes en Japón (12).

## **1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La hepatitis E es altamente endémica en varias partes de Asia, África, Oriente medio y México, en estas áreas los genotipos 1 y 2 son los prevalentes; el VHE1 es el más ampliamente distribuido en el sur, centro sur-este de Asia, África y Oriente medio, mientras que el VHE2 ha sido reportado solo en África occidental y durante un brote en México en los años 1980. El VHE1 fue el responsable de frecuentes brotes en China en la década pasada, en la actualidad es menos prevalente en esa zona (13).

En Asia, los genotipos HEV4 son más comunes que los genotipos HEV3, que son los principales genotipos circulantes en Norteamérica, Europa, y Sudamérica. En Europa, las infecciones por HEV4 son poco comunes y se adquieren localmente, mientras que las infecciones por HEV1 están relacionadas con los viajes. El número de reporte de casos sintomáticos incrementó 10 veces en Europa desde el 2005 al 2015 (514 a 5617 casos) pero el porcentaje de casos hospitalizados en el mismo periodo disminuyó alrededor del 50% (13).

La tasa de prevalencia de los anticuerpos del VHE son empleados como marcadores para las infecciones actuales y pasadas; sin embargo, los ensayos serológicos presentan diferentes tasas de sensibilidad, lo cual ha causado variación considerable entre estudios de prevalencia, por lo cual se ha dificultado la estimación de la verdadera seroprevalencia (14). Según lo evaluado por Hartl et al. en un metaanálisis, la sensibilidad de los ensayos actuales es más alta que la de los ensayos comerciales más antiguos, lo cual produce estimados de seroprevalencia de inmunoglobulina G anti-VHE más altos (15). Tres factores contribuyeron a la explicación de la heterogeneidad: el estudio de cohorte, la ubicación y el ensayo empleado; Así, la seroprevalencia de IgG puede ser inferior al 10% en países como Italia, Irlanda o Escocia, y superior al 20% en países como Francia, Países Bajos o Alemania. En Francia la seroprevalencia encontrada fue 22.4% basada en una población de donantes de sangre; aunque se encontraron diferencias según el área geográfica, tasas más altas fueron reportadas en el Sur y Noreste de Francia, pero esta prevalencia puede variar de 80% a 20% aún en áreas de altas tasas como el sur de Francia. Los datos históricos muestran una seroprevalencia en EE. UU. de 21%, mientras que los datos actuales sugieren que es del 6%. Sin embargo, hay poca información disponible, probablemente debido a la ausencia de la licencia por la Food and Drug Administration (FDA, en sus siglas en inglés) para los ensayos serológicos de VHE (13).

En América, según un estudio de metaanálisis, la seroprevalencia de IgG anti VHE se distribuye de la siguiente manera: Norte América: 9%, Sur América: 7.2% y Centro América y el Caribe: 6.5% (16).

En Chile, en un estudio realizado en 186 donantes de sangre, el 30.1% (56) fueron positivos para IgG anti VHE (17).

En nuestro país, en un estudio realizado en 5183 participantes, 7219 dieron positivo, dando una prevalencia del VHE-IG de 14% (5). Otro estudio de metaanálisis reportó que la prevalencia en Perú es de 15% (16).

## **1.2 PATOGÉNESIS**

El epitelio intestinal es probablemente el primer sitio de replicación para la entrada fecal-oral al huésped, desde donde viaja a través de la circulación portal para llegar al hígado. Los hepatocitos en el hígado sirven como ubicación principal para la replicación del VHE. Se desconoce el tropismo tisular exacto de los HEV (18).

Algunos estudios indican que, aunque el VHE puede no ser directamente citopático, el daño podría ser originado por el sistema inmunológico del huésped, como sucede con otros virus de la hepatitis. En el hígado de ratones infectados experimentalmente, las aminotransferasas séricas aumentan y se producen cambios histológicos antes de la viremia. La eliminación de heces virales y la viremia sanguínea pueden ocurrir hasta dos semanas antes de la aparición de los primeros síntomas y hasta dos a cuatro semanas después de que aparezcan. La respuesta inmune del huésped está marcada por la aparición inicial del anti VHE IgM, el cual es seguido de anti VHE IgG, mientras que los títulos de la IgM disminuyen en 4-6 semanas siguientes a la exposición, la IgG persiste por largos periodos; pero su eficacia protectora es discutible (18).

Se conoce poco sobre la caracterización de las respuestas inmunes celulares a la infección por VHE. Según un estudio reciente, puede haber un deterioro innato en

la activación de las células T en pacientes infectados por el VHE, y las células asesinas naturales pueden desempeñar un papel en la patogénesis del VHE. La migración de células inmunes al hígado después de una infección podría ser la causa de estas observaciones de células de sangre periférica. Recientemente, se estimó mediante elispots la memoria de las células B y T en personas que residen en una región donde la hepatitis es endémica. Se encontraron células B y T de memoria incluso en aquellos que tenían anticuerpos anti-VHE negativos, lo que indica que la infección subclínica por VHE es más común de lo que habían sugerido las investigaciones de anticuerpos (18).

### **1.3 TRANSMISIÓN**

Los genotipos del VHE 1,2 y los genotipos 3,4 son transmitidos de forma diferente (13).

#### **1.3.1 Transmisión por agua**

Los VHE1 y VHE2 tienen como principal reservorio a los humanos (19), no hay evidencia de reservorio animal de estos genotipos (20). La principal vía de transmisión es la ingesta de agua contaminada, los brotes suelen estar relacionados con la contaminación fecal del agua potable. Las infecciones por los genotipos del VHE1 y 2 ocurren principalmente en países en desarrollo, donde puede causar la muerte de más del 25% de mujeres embarazadas por hepatitis severa. La transmisión de persona a persona es poco frecuente. La transmisión materna al recién nacido está bien documentada y la transmisión del VHE1 mediante la transfusión sanguínea ha sido también reportada (13).

Infecciones experimentales de cerdos no tuvieron éxito (21), lo que sugiere que VHE1 y VHE2 no puede cruzar la barrera de especie (14).

### **1.3.2 Transmisión zoonótica**

La principal forma de introducir HEV3 y HEV4 en los seres humanos, particularmente a través de alimentos semicrudos, es el contacto directo o indirecto con animales contaminados o el consumo de alimentos contaminados. Esto se debe a que estos genotipos tienen reservorios animales. Los VHE3 y VHE4 son abundantes en cerdos domésticos alrededor del mundo, comer hígado de cerdo infectado, productos que contengan hígado de cerdo o comida de cerdo medio cruda o cruda son la principal fuente de infección. Los virus emitidos por animales infectados pueden contaminar reservorios de agua, lo cual conduce a la acumulación de VHE en frutas, vegetales y mariscos, RNA del VHE fue encontrado en frutos rojos, fresas y ensaladas, también en ostras y mejillones. El RNA del VHE3 y 4 o anticuerpos VHE específicos se han detectado en un amplio rango de especies animales tales como los suidos (ej. Jabalí), fauna salvaje (venado, ciervo o conejos) y en animales domésticos (cabras, ovejas, búfalos, caballos, gatos y perros), lo cual implica que estos animales son fuentes potenciales de exposición del VHE (13), los VHE3 y VHE4 también fueron encontrados en la leche de vacas infectadas (22). Personas con ocupaciones profesionales relacionadas con el cerdo, como granjeros, veterinarios o individuos que trabajan en mataderos, son más frecuentemente seropositivos que la población general (23).

### **1.3.3 Transmisión iatrogénica**

A través de la sangre y productos sanguíneos contaminados, el VHE puede propagarse de forma iatrogénica entre humanos, aunque con menos frecuencia que

a través de transmisión por agua o zoonótica. Investigaciones recientes realizadas en China, Japón y Europa han demostrado que el VHE puede transmitirse a través de transfusiones de sangre. Una proporción menor de los receptores de productos sanguíneos contaminados experimentó hepatitis clínica, mientras que la mayoría de las infecciones transmitidas por transfusión son asintomáticas. En muchos países, la proporción de donantes de sangre que se someten a pruebas de ARN del VHE está entre 1:600 y 1:14.799. Muchos países europeos no examinan de forma rutinaria a los donantes de sangre (13).

Hewitt P et al., evaluó 225, 000 plasmas de donantes que habían realizado su donación desde octubre de 2012 a septiembre de 2013, en el sur este de Inglaterra, fueron analizados para VHE RNA retrospectivamente, encontrando que 79 donaciones contienen VHE RNA, lo cual equivale a una prevalencia de 0,04%; de los 79 donantes positivos a VHE RNA, 56 (71%) fueron seronegativos para anti VHE IgM y anti VHE IgG. La carga viral media fue de 3900 UI/ml. Un total de 129 componentes sanguíneos fueron manufacturados a partir de los 79 donantes positivos a VHE RNA, 71(55%) paquetes globulares, 39 (30%) plaquetas. De los 60 receptores de componentes sanguíneos infectados solo fue posible el seguimiento en 43 receptores de los cuales la transmisión de la infección fue documentada en 18, solo en 12 pacientes se encontró 3 pacientes que desarrollaron infección VHE crónica, 9 desarrollaron ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas durante el seguimiento, además del hallazgo de secuencias en cada uno de los 12 receptores virémicos que eran idénticas a las secuencias de los donantes involucrados. Por tales razones, parecería prudente instituir exámenes de rutina a los donantes de sangre, al menos cuando los receptores están

inmunocomprometidos, tienen enfermedad preexistente del hígado o son portadores del VHB o del VHC (24).

Según Tamura et al., es su estudio realizado en Japón, en 68 pacientes diagnosticados con hepatitis de etiología desconocida, 52 casos de hepatitis aguda, 4 de hepatitis crónica y 12 con cirrosis. Se encontró en 2 pacientes VHE RNA, el paciente 1 desarrolló hepatitis E aguda clásica y el paciente 2 fue persistentemente infectado con VHE. El paciente 2 fue infectado por vía transfusión sanguínea durante la quimioterapia; el genoma viral entero del donante fue idéntico al encontrado en el paciente 2, 170 días después de la transfusión del paquete globular implicado, confirmando la transmisión del VHE por transfusión. En un período de seguimiento de aproximadamente seis meses, los resultados de la prueba de anticuerpos anti-VHE del paciente siguen siendo negativos, probablemente como resultado de la supresión inmunológica provocada por la quimioterapia y el cáncer (25).

#### **1.4 MANIFESTACIONES DIAGNÓSTICAS**

En la mayor parte de los individuos, la infección por el VHE es asintomática o causa una enfermedad sistemática menor sin síntomas relacionados al daño hepático, independientemente del genotipo (13). La hepatitis icterica aguda, la forma clásica de hepatitis E, afecta entre el 5 y el 30% de las personas infectadas por el VHE. La fase prodrómica, que puede durar aproximadamente una semana y presenta síntomas inespecíficos que incluyen malestar general, fiebre, malestar corporal, dolor, náuseas y vómitos, conforman esta presentación, que dura de dos a seis semanas. La ictericia y la orina oscura son indicativos de la fase icterica. La mayoría

de las veces, la ictericia y los síntomas que provocan desaparecen por sí solos en unos días o semanas (fase de convalecencia). Durante la fase prodrómica y en la primera parte de la fase de ictericia, los niveles séricos de alanina aminotransferasa aumentan significativamente y, durante la fase de ictericia, los niveles de bilirrubina aumentan (26). La hepatitis E aguda en pacientes inmunocompetentes puede desaparecer por sí sola sin necesidad de antivirales (14).

Solo un pequeño porcentaje de personas infectadas por el VHE (0,5 a 4%) padecen insuficiencia hepática aguda, una enfermedad potencialmente mortal. Es más probable que se produzca insuficiencia hepática en presencia de trastornos hepáticos crónicos preexistentes, con una tasa de mortalidad del 67 % (14). Es interesante observar que las personas que experimentaron insuficiencia hepática aguda o crónica como resultado de una infección por VHE tuvieron mejores resultados que aquellos que experimentaron las mismas condiciones como resultado de una infección por VHE asociada al alcohol (27).

Las mujeres embarazadas tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad sintomática si son infectadas con VHE1 durante el segundo o tercer trimestre, muchas de ellas progresan a falla hepática aguda, hemorragia y eclampsia y la mortalidad puede llegar a 15-25%, abortos, partos pre términos, nacimiento de niño muerto y la mortalidad perinatal son más frecuentes en las mujeres infectadas con VHE1, sus recién nacidos también tienen riesgo de infección mediante la transmisión materno fetal y el desarrollo de hepatitis icterica y anictérica, hipoglucemia y muerte neonatal. Contradictoriamente, las mujeres embarazadas infectadas con el VHE3 o VHE4 no tienen riesgo de mortalidad maternal, quizás debido a la replicación más rápido del VHE1 en la decidua y placenta (13).

Los pacientes que reciben quimioterapia, los pacientes con trastornos reumáticos que reciben inmunoterapia inmunosupresora intensa y los pacientes VIH positivos con recuentos bajos de células T CD4 son ejemplos de pacientes inmunocomprometidos que pueden desarrollar infecciones crónicas por VHE (28). Dos tercios de las personas con trastornos hematológicos o receptores de trasplantes de órganos sólidos experimentan una infección crónica, mientras que un tercio de estos pacientes se recupera espontáneamente del virus (13).

Ha habido varios informes de infección por VHE junto con síntomas extrahepáticos. La mayoría de estas enfermedades carecen de una causalidad establecida y los datos publicados provienen de informes de pequeñas series de casos. Sin embargo, existen informes de síntomas neurológicos y renales relacionados con infección por VHE (14).

La mayoría de los casos, las personas con inmunosupresión no presentan síntomas. Una infección por VHE se considera crónica si su replicación dura más de tres meses. Los pacientes que albergan los genotipos 3, 4 o 7 del VHE pueden experimentar infecciones persistentes por el VHE (13).

## **1.5 DIAGNÓSTICO**

### **1.5.1 Test serológicos**

Para detectar anticuerpos anti VHE se utilizan inmunoensayos enzimáticos con proteínas ORF2 recombinantes y/o proteínas ORF3 de una cepa VHE1 como antígenos. Anticuerpos en personas portadoras con diferentes genotipos regularmente reaccionan de manera cruzada por causa de los epítomos ORF2 y ORF3 compartidos (29).

Un resultado positivo de anti VHE IgM en la muestra de los pacientes es un indicador de infección aguda. Los laboratorios proveedores venden pruebas con las técnicas de microplacas e inmunocromatográficas que son pruebas rápidas y muy distribuidas por los laboratorios desarrolladores de estas metodologías. Tomando como método de referencia el ensayo de PCR, estos ensayos serológicos obtuvieron una sensibilidad >97% para inmunocompetentes y de 80-85% para pacientes inmunocomprometidos; y una especificidad de 99.5% (13).

La presencia de IgG del VHE es un marcador de infección pasada, su determinación puede ser útil para estimar el riesgo de reinfección después de una infección natural o después de la aplicación de la vacuna anti VHE en ensayos clínicos (13).

### **1.5.2 Detección de antígeno**

Las infecciones agudas por VHE pueden diagnosticarse mediante la detección del antígeno de la cápside del VHE a través de un inmunoensayo enzimático tipo sándwich comercial, el cual presenta una especificidad del 100% y una sensibilidad de 91% para la infección aguda por VHE (88% en inmunocompetentes vs. 94% pacientes inmunocomprometidos). Técnicamente hablando, detectar el antígeno de la cápside del VHE es más fácil, menos costoso y más rápido que medir los niveles de ARN del VHE. Esta prueba puede eventualmente reemplazar las pruebas moleculares como herramienta de diagnóstico para infecciones por VHE en laboratorios sin tales procedimientos (30).

### **1.5.3 Detección de ácido nucleico**

La detección del RNA del VHE en sangre, heces u otro tejido es el “Gold estándar” para la detección activa de la infección del VHE tanto aguda como crónica. Los

cebadores de ADN para diagnosticar el VHE se dirigen a regiones preservadas de los genotipos (ORF3). Tanto el PCR en tiempo real como la transcripción mediada por ensayos de amplificación deben requerir de un panel de referencia internacional de la OMS para la validación y comparación de su desempeño analítico, mediante estas metodologías pueden caracterizarse los genotipos y subgenotipos los cuales pueden ser usados para estudios de epidemiología molecular en la identificación de diversas fuentes de infección o para la identificación de mutaciones en la codificación del RNA polimerasa en pacientes que fallan en el tratamiento con Rivarina (13).

## **CAPÍTULO II**

### **FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE HEPATITIS E EN DONANTES DE SANGRE**

Muchos establecimientos de salud han valorado la necesidad de proveer componentes sanguíneos evaluados para el RNA del VHE para mitigar el riesgo de transmisión de hepatitis E transmitida por transfusión, ya que un conjunto de estudios respalda la conclusión de que la infección de VHE se puede adquirir a través de productos sanguíneos (31).

En ausencia de un estándar que regule las pruebas de tamizaje para la detección del VHE en la Unión Europea, cada establecimiento de banco de sangre toma decisiones guiadas por razones logísticas, económicas y complejidades éticas.

Recién a partir del 2015, The European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), citado por Boland, requiere de forma mandataria la prueba de tamizaje de VHE mediante NAT para el plasma que es tratado con solvente/detergente (32).

Para mitigar el riesgo de transmisión por transfusión, la National Health Service Blood and Transplant (NHSBT) introdujo la evaluación de componentes sanguíneos evaluados con VHE para pacientes seleccionados en marzo 2016 siguiendo una recomendación del Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO) (33).

En el año 2017, la European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) publicó un reporte de vigilancia que abarca 10 años de datos epidemiológicos sobre

VHE en Europa, según el reporte el 80% de infecciones de VHE (16,810/21,018) fueron reportados en 3 países: Alemania, Francia y Reino Unido (34).

Subsecuentemente, el Comité Asesor de la Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO) del Reino Unido a partir de abril del 2017 recomendó que todos los servicios de sangre implementen de manera universal el tamizaje del VHE (33).

El tamizaje universal de las donaciones de sangre para la detección del VHE no solo mitiga el riesgo de transmisión por transfusión, sino también brinda una única oportunidad para comprender la infección en una población que refleja muy bien a la población general (35), por tanto, aquí detallamos los factores de riesgo frecuentemente asociados en los diferentes estudios realizados en donantes de sangre.

## **2.1 EDAD**

Según Smith et al., los donantes del grupo de edad > 45 años fueron el grupo más grande tanto en grupo de los participantes infectados como en el grupo control (35).

Según Spada et al., la prevalencia cruda de infección por VHE encontrada entre 7,172 donantes con una mediana de 43 años (rango:18-68 años) fue 8.3% (597/7,172). La prevalencia ajustada (calculado mediante un modelo de regresión logística que incluye los establecimientos de sangre como efecto aleatorio) encontraron que la prevalencia de anti IgG VHE fue comparable entre hombre y mujeres. La prevalencia de infectados pasada aumento sustancialmente con la edad que va de 3.2% entre donantes de 18-34 años a 7.8% entre donantes de 55 años a más. En el análisis multivariado halló que el riesgo de infección pasada del VHE

fue más alta en personas de más de 40 años (ajustadas odds ratio=1.81; 95% (IC) 1.36-2.41) (36).

Según Gallian et al., en su estudio por un periodo de 2 años encontró que la edad media de los donantes irlandeses VHE positivos fue de 37 años (rango de 18 a 66 años), en contraste con los donantes irlandeses la mayoría de los donantes holandeses VHE RNA positivo tuvieron entre 51 a 60 años, además en Francia y Escocia la edad mediana reportada de donantes VHE RNA positivos fue de 50 años (rango: 25-81) y 47 años (rango: 21-69), respectivamente (37).

Según Covarrubias, en su estudio realizado en 186 muestras de donantes de sangre mediante Elisa VHE IgG, reportó que la seroprevalencia incrementó de forma significativo con la edad, según los reportes las prevalencias más altas fueron entre las edades de 30 a 39 años, 40 a 49 años y  $\geq 50$  años (21%, 42.5%, 46.6%, respectivamente) y la prevalencia más baja fue registrada en el grupo de la edad entre 18 y 29 años (17.2%) (17).

## **2.2 SEXO**

Según Smith la mayoría de los infectados con VHE fueron varones (59.9%) (35); esto podría explicarse en la diferencia en el consumo de la carne (38), según la National Diet and Nutrition Survey en el Reino Unido, sus datos muestran que los varones consumen consistentemente más carne que las mujeres (39).

Según Covarrubias, en su estudio realizado en 186 muestras de donantes de sangre mediante Elisa VHE IgG, la muestra de estudio estuvo formada por 80 (43%) eran mujeres y 106 (57%) eran varones, sin embargo, las diferencias en la

seropositividad IgG anti VHE entre varones y mujeres (31.1 y 28%, respectivamente) no fueron significativa (17).

Según Golkocheva et al., en su estudio evaluó las tendencias en el género de la infección del VHE en una subpoblación de donantes de sangre, encontrando una proporción de hombres/mujeres de 4.5:1, los donantes varones con infección por VHE fueron el 81.9% y el 18.1% fueron mujeres (40).

Según Said et al., en su estudio llevado a cabo en pasajeros que retornaron de un crucero en el Reino Unido, encontró que el 76% de las infecciones agudas recientes fueron en varones y el 14% en mujeres, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0.002$ ) (41).

La mayor prevalencia de hombres para la infección por el VHE puede ser explicada por los diferentes hábitos alimenticios, como también en la cantidad de ingesta de carne de hombre y mujeres.

### **2.3 OCUPACIÓN**

Según Krumbholz et al., quien realizó un estudio comparativo para evaluar la presencia de anticuerpos específicos del VHE en personas con exposición ocupacional a cerdos y en donantes de sangre de la misma edad y sexo, el grupo de exposición ocupacional estaba compuesto por 24 mataderos, 14 inspectores de carne, 46 criadores de cerdos y 22 veterinarios), encontró que el grupo de exposición ocupacional tuvo una seroprevalencia de 28,3% (30/106) y los donantes de sangre sin contacto con cerdo tuvieron una seroprevalencia de 15.5% (18/116). La prevalencia más alta fue reportada en los mataderos, 41.7% (10/24) (42).

Según Duque et al., en su estudio evaluó 42 muestras de plasmas de donantes de sangre de la Cruz Roja Colombiana, la población de estudio reside en la provincia de Antioquia donde las principales actividades económicas son la actividad agropecuaria y pecuaria, del total de la población, 19 (45.2%) de las muestras resultaron positivas para anti VHE IgG, pero negativas a IgM. La seropositividad anti VHE IgG es más alta que la registrada en estudios en donante de sangre en Latinoamérica; 1,8 a 16,7% en Argentina, de 2% a 10% en Brasil, 8% en Chile, 1.4% en Cuba, 16,2% en Cuba, 1,2% en Uruguay; esta diferencia según señala el autor podría deberse a los donantes de sangre de aquellos estudios provendrían de zonas urbanas, por lo que podrían haber tenido menor exposición a factores riesgo para infección por VHE (43).

En un metaanálisis que incluyó 28 artículos de investigación de seroprevalencia de VHE en países industrializados, en las cuales se estudiaron a 63, 828 individuos, encontraron que personas con contacto ocupacional con animales (trabajadores forestales, cazadores, cerdos y otros trabajadores agrícolas) aparecen en categorías con más altas seroprevalencias, la mayoría de estos estudios fueron tomando una población de referencia; interesantemente los veterinarios no siempre aparecen teniendo más alto riesgo de infección; sin embargo, el tipo de actividad que ejerce el veterinario parece influir como lo documentado en un estudio en Noruega, donde la seroprevalencia en veterinarios que trabajan con cerdos fue dos veces más alta comparada con aquellos que no trabajaban con cerdos (44).

Según lo descrito, la exposición a los cerdos como actividad laboral influye en la prevalencia de la infección por el VHE; esto puede deberse a la presencia del VHE3

en los cerdos, jabalíes, y además de ser el genotipo más común en Norteamérica, Europa y Sudamérica.

#### **2.4 LUGAR DE RESIDENCIA**

Según Spada et al., la prevalencia cruda de infección por VHE encontrada entre 7,172 donantes provenientes de 107 establecimientos de sangre de 20 regiones de Italia, fue 8.3%, mientras tanto la prevalencia interregional mostró variaciones considerables, en Abruzzo, la prevalencia es de 27% y en Calabria es de 1.3%, una prevalencia entre 5% a 10% fue encontrada en Basicilicata. Mientras tanto, en las demás regiones la prevalencia fue < 5%. La seroprevalencia de anti VHE IgM fue de 1.8%, pero la prevalencia regional varía de 0 a 2%, siendo más alta en Marche, Abruzzo y Sardinia (36).

El rol del ambiente urbano y rural como factor de riesgo ha sido controversial en los estudios de seroprevalencia para la infección del VHE (45).

En un metaanálisis que incluyó 28 artículos de investigación de seroprevalencia de VHE en países industrializados, halló que Francia, Polonia y Países Bajos son los países con más alta prevalencia, Francia tiene una prevalencia nacional promedio (22%) pero cuenta con regiones que son hiperendémicas que van de 34% a 52%; para Países Bajos y Polonia son más homogéneos entre 30 y 40%. En Italia se observaron tasas muy diferentes de 9% a 49%, estas diferencias pueden darse en algunas regiones por los hábitos de alimentación o la contaminación ambiental por VHE (44).

Según Boff et al., en su estudio llevado a cabo en Brasil, comparó la seroprevalencia en diferentes grupos de riesgo, comparándola con la seroprevalencia IgG de un

grupo de donantes de sangre. Los grupos fueron consumidores de crack, zonas de bajos ingresos, pacientes cirróticos y pacientes con trasplante de hígado; la prevalencia más alta se presentó en los cirróticos, 22.5%, seguido de consumidores de crack, pacientes trasplantados y personas de bajos recursos económicos, 20%, 18.7% y 17.5%, respectivamente, mientras que la seroprevalencia encontrada en los donantes de sangre fue 18.7%. La prevalencia para la IgM fue de 1.5% (6/400), entre las 6 muestras positivas, 3 fueron del grupo consumidores de crack. Cabe resaltar que ninguna muestra de plasma o heces fue positiva para el VHE RNA por PCR (3).

Según Cabezas et al., en su estudio realizado en nuestro país observó que existe una mayor prevalencia en la región costera (14%, 95% IC 13.1-15), comparado con la sierra o la selva. Además, señaló las ciudades según las regiones que mostraron las prevalencias más altas: En la costa: Callao, 22.4% (IC 95%, 15.9-28.9), en la sierra 29.5% (IC 95%, 23.4–35.7) y en la selva: San Martín, 7% (IC 95%, 2.5-11.3) (5).

El lugar de residencia tiene asociación con la prevalencia para la infección por el VHE; esto podría estar asociado a la ubicación del lugar y al acceso al consumo de mariscos, ostras y mejillones, ya que podrían provenir de aguas contaminadas. Así también en cada lugar se tienen costumbres en el consumo de la carne, por ejemplo, comer carne semicruda, bacón o salami o tener tendencias en el consumo de las carnes como venado, cabras donde se han encontrado genotipos de VHE 3 y 4.

## **2.5 DIETA**

Smith et al., en su estudio realizado en 681 donantes de sangre, encontró 564 donantes VHE RNA negativos y 117 donantes con VHE RNA positivos. Se realizó

estudio filogenético en 24 de los casos positivos a VHE RNA, el cual mostró que todos los virus pertenecían a VHE3. En el análisis univariado de 19 ítems de comida que podrían haber consumido los donantes 9 semanas antes de la donación, 14 de ellos fueron significativamente asociados con la infección de VHE (OR > 1; p=0.01); sin embargo, en el análisis multivariado mostraron que las únicas variables que cabe destacar son: el bacón, comida de cerdo curada como el salami y cabanos e hígado de cerdo. Además de ello, reportó que entre las personas positivas no hubo vegetarianos, el 97.4% de personas menciono haber consumido productos de cerdo (35).

Según Spada et al., quien realizó un análisis multivariado, halló el riesgo de infección más alto en personas que comen salchicha de cerdo cruda (ajustdas odds ratio (aOR)=2.23; 95% (IC) 1.55-3.20) y en salchichas de cerdo caseras (aOR: 3.63; 95% IC: 2.50-5.24) (36).

Según Mooij et al. en su estudio evaluó 2100 plasmas de donantes de sangre entre 18 y 70 años, encontró que el consumo de salchichas secas holandesas, como “salami”, “cervelaat”, estuvieron significativamente asociadas a la seropositividad con un aOR de 1.5 (n=889, 95% IC 1.2-1.9); mientras que el consumo de comida marina, como mejillones y ostras no mostraron una asociación significativa con anti VHE IgG (46).

## **2.6 ESTATUS ECONÓMICO**

Según Arankallem et al., en su estudio reportó 10.6% de seroprevalencia en las áreas urbanas y 14% de seroprevalencia en las áreas rurales; asimismo, el estatus socioeconómico medio y el agua de pozo fueron variables independientes

significativas para la infección del VHE (odds ratio= 5.7, 2.4 y 1.9, respectivamente). Menor circulación del VHE fue notada entre personas menores de 25 años de nivel socioeconómico alto y de zonas rurales (47).

## **2.7 VIAJES**

La CDC, en su reporte sobre la hepatitis E, “Hepatitis E CDC Yellow Book 2024”, menciona que la mayoría de los viajeros estadounidenses corren un mayor riesgo cuando viajan a países endémicos y beben agua contaminada. La mayoría de los casos de hepatitis E asociados a viajes se presentaron en viajeros que estuvieron en el continente indio. Además de ello, señala que cuando se viaja a países donde se encuentra el VHE-3, puede aumentar el riesgo de infección (2).

En un metaanálisis que investigó la seroprevalencia de VHE en países industrializados, encontró que Francia, Polonia, Países Bajos e Italia son los países con más alta prevalencia (44), por lo que viajar a los países mencionados constituiría un factor de riesgo para la infección del VHE.

Según Said et al., reportó que, en el 2008, en un estudio ejecutado en pasajeros que retornaron de un crucero después de 3 meses en el Reino Unido, 4 pasajeros presentaron infección con VHE, en 3 pacientes se identificó el RNA VHE3, muy homólogo a los virus de VHE3 de Europa y 33 pasajeros presentaron seropositividad a la IgG y a la IgM, lo cual es consistente con infección aguda reciente, 11 de ellos fueron asintomáticos. La asociación significativa con la infección aguda fue encontrada con las características de ser varón, tomar alcohol y comer mariscos durante el crucero (OR 4.27, 95% IC 1.23-26.94, p=0.019) (41).

Los viajes a lugares con prevalencia de VHE están asociados al riesgo de la infección del VHE, teniendo en cuenta que en cada lugar existen prácticas en el consumo de la carne y tendencias en el tipo de carne que se consumen en determinadas regiones, así como el acceso al agua apta para el consumo humano o no. Son factores a los que un viajero se expone en cada lugar diferente a su entorno.

## CONCLUSIONES

1. A nivel global, la prevalencia de la infección por el VHE es altamente variable, posiblemente debido a uso de pruebas diagnósticas poco estandarizadas.
2. El factor de riesgo para la infección por el VHE más reconocido a nivel mundial es el consumo de carne de cerdo poco cocida.
3. Es probable la transmisión del VHE mediante transfusión sanguínea.
4. El conocimiento de los diferentes factores de riesgo en los donantes de sangre podría ser de utilidad en la selección idónea de los donantes de sangre, en ausencia actual de pruebas estandarizadas y vacunas anti VHE disponibles.

## REFERENCIAS

x

1. World Health Organization. Hepatitis E. [Internet].; 2023 [citado el 12 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis E CDC Yellow Book 2024. [Internet].; 2023 [citado el 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/hepatitis-e>.
3. Boff M, Soares M, Chuffi S, Hirata G, Ornel F, Von L, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in risk populations and blood donors in a referral hospital in the south of Brazil. *Sci Rep.* 2021 marzo; 11(6011). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85365-5>
4. Li P, Liu J, Su J, Ma Z, Bramer W, Cao W, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection. *Liver Int.* 2020; 40(7): p. 1516-1528. doi: 10.1111/liv.14468
5. Cabezas C, Trujillo O, Gonzales-Vivanco Á, Benites C, Balbuena J, Borda A, et al. Seroepidemiology of hepatitis A, B, C, D and E virus infections in the general population of Peru: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2020 junio; 16(4): p. e0250185. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250185>

6. Ahmed A, Akbar I, Ghazal H, Fazili j, Nusrat S. Mystery of Hepatitis E Virus:Recent Advances in Its Diagnosis and Management. *Int J Hepatol*. 2015; 2015: p. 872431. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/872431>
7. Westhojter D, Hiller J, Denzer U, Polywka S, Ayuk F, Rybczynski M, et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol*. 2018 julio; 69(1): p. 36-42. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.031
8. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’. *Hepatitis E Virus. Transfus Med Hemother*. 2015; 42(4): p. 247-265.
9. Ozaras R, Arend J. *Viral Hepatitis: Acute Hepatitis Cham: Springer; 2019.*
10. Balayan MS, Andjaparide AG, Savinskaya SS, Ketilade ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route. *Intervirology*. 1983; 20(1): p. 23-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000149370>
11. Holla P, Ahmad I, Admad z, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis*. 2013 febrero; 33(1): p. 3-14. doi: 10.1055/s-0033-1338110
12. Prathiwi P, Nagashima S, Okamoto H. Genetic Variability and Evolution of Hepatitis E Virus. *Npj Viruses*. 2019 mayo; 11(5): p. 456. doi: 10.3390/v11050456
13. Bamford D, uckerman M. *Encyclopedia of virology. Fourth ed ed.: Elsevier;*

2021.

14. Kamar N, Ioped J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3(1): p. 116-38. doi: 10.1038/nrdp.2017.86
15. Hartl J, Otto B, Guy Madden R, Webb G, Woolson K, Kriston L, et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Npj Viruses*. 2016; 8(8): p. 211. doi: 10.3390/v8080211
16. Fernández N, Kessel B, Rodiah I, Ott J, Lange B, Krause G. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in the Americas: Estimates from a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022; 17(6): p. e0269253. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269253>
17. Covarrubias N, Naveas P, Miranda J, Hurtado C, Vera D, Larrondo M, et al. Seroprevalencia de virus hepatitis E en donantes de sangre en un hospital universitario en Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35(4): p. 455-457.
18. Guerrant R, Walker D, Weller P. *Tropical Infectious Diseases*. 3rd ed.: Saunder Elsevier; 2011.
19. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol.* 2008; 48: p. 494-503. doi: 10.1016/j.jhep.2007.12.008
20. Purcell RH, Engle R, Govindarajan S, Hebert R, St Claire M, Elkins W, et al. Pathobiology of hepatitis E: lessons learned from primate models. *Emerg Microbes Infect*. 2013 marzo; 2(3): p. e9. doi: 10.1038/emi.2013.9

21. Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS, Tsareva TS, Bruna JD, Royer RL, et al. Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch Virol.* 1998; 143(7): p. 1405-1415. doi: 10.1007/s007050050384
22. Huang F, Li Y, Yu W, Jing S, Wang J, Long F, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology.* 2016 agosto; 64(2): p. 350-359. doi: 10.1002/hep.28668
23. Lange H, Overbo J, Borgen K, Dudman S, Hoddevik G, Urdahl AM, et al. Hepatitis E in Norway: seroprevalence in humans and swine. *Epidemiol Infect.* 2017 enero; 145(1): p. 181-186. doi: 10.1017/S0950268816002144
24. Hewitt P, Ijaz S, Brailford S, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet.* 2014 noviembre; 15; 384(9956): p. 1766-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61034-5
25. Tamura A, Shimizu Y, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepato Res.* 2007; 37(2): p. 113-120. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00024.x
26. Dalton H, Bendall R, Ija S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis.* 2008 noviembre; 8(11): p. 698-709. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70255-X

27. Saurabh S, Mahapatra S, Nayak B, Gunjak D, Subrat B. Severity and Outcome of Acute-on-Chronic Liver Failure is Dependent on the Etiology of Acute Hepatic Insults: Analysis of 368 Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2017 septiembre; 51(8): p. 734-741. doi: 10.1097/MCG.0000000000000823
28. Koenecke C, Pischke S, Beutel G, Ritter U, Ganser A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection in a hematopoietic stem cell donor. *Bone Marrow Transplant.* 2014 septiembre; 49(1): p. 159-160. doi: 10.1038/bmt.2013.148
29. Norder H, Karlsson M, Mellgren A, Konar J, Sandberg E, Lason A, et al. Diagnostic Performance of Five Assays for Anti-Hepatitis E Virus IgG and IgM in a Large Cohort Study. *J Clin Microbiol.* 2016 marzo; 54(3): p. 549-555. doi: 10.1128/JCM.02343-15
30. Trémeaux P, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron JM, Alric L, Kamar N, et al. Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *J Clin Virol.* 2016 junio; 79: p. 1-5. doi: 10.1016/j.jcv.2016.03.019
31. Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated Hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis.* 2007 abril; 13(4): p. 648-649. doi: 10.3201/eid1304.061387
32. The European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. European Pharmacopeia. Citado por: Boland F. Blood Donor Screening for Hepatitis E. *Transfus Med Hemother.* 2019; 46(2): p. 95–103. doi: 10.1159/000499121

33. ADVISORY COMMITTEE ON THE SAFETY OF BLOOD, TISSUES AND ORGANS. Guidelines from the expert advisory committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO) on measures to protect patients from acquiring hepatitis E virus via transfusion or transplantation. Committee on the Safety of Blood, Tissues, and Organs; 2018. Disponible en: <https://acortar.link/EHuSbi>
34. Aspinall E, Couturier E, Faber M, Said B, Ija S, Tivoschi L, et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill.* 2017 Jun 29; 22(26): p. 30561. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917>.
35. Smith I, Said B, Vaughan A, Haywood B, Ijaz S, Reynolds C, et al. Case–Control Study of Risk Factors for Acquired Hepatitis E Virus Infections in Blood Donors, United Kingdom, 2018–2019. *Emerg Infect Dis.* 2021 junio; 27(6): p. 1654-1661. doi: 10.3201/eid2706.203964
36. Spada E, Simeoni M, Martina A, Pati I, Villano U, Adriani D, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis E virus infection in blood donors: a nationwide survey in Italy, 2017 to 2019. *Euro Surveill.* 2022 junio; 27(22): p. 2100516. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2100516
37. Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, Sauné K, Abravanel F, Assal A, et al. Hepatitis E Virus Infections in Blood Donors, France. *Emerg Infect Dis.* 2014 noviembre; 20(11): p. 1914-1917. doi: 10.3201/eid2011.140516
38. Said B, Usdin M, Warburton F, Ijaz S, Tedder R, Morgan D. Pork products

- associated with human infection caused by an emerging phylotype of hepatitis E virus in England and Wales. *Epidemiol Infect.* 2017 septiembre; 145(12): p. 2417-2423. doi: 10.1017/S0950268817001388
39. Department of Health. National Diet and Nutrition Survey Results from Years 7 and 8 (combined) of the Rolling Programme (2014/2015 to 2015/2016). Public Health England; 2018.
40. Golkocheva E, Ismailova C, Kevorkyan A, Raycheva R, Zhelyazkova S, Kotsev S, et al. Age and Gender Trends in the Prevalence of Markers for Hepatitis E Virus Exposure in the Heterogeneous Bulgarian Population. *Life.* 2023; 13(6): p. 1345. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/life13061345>
41. Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas L, Walsh A, et al. Hepatitis E Outbreak on Cruise Ship. *Emerg Infect Dis.* 2009 noviembre; 15(11): p. 1738-1744. doi: 10.3201/eid1511.091094
42. Krumbholz A, Mohn U, Lange J, Motz M, Wenzel J, Jilg W, et al. Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med Microbiol Immunol.* 2012 mayo; 201(2): p. 239-244. doi: 10.1007/s00430-011-0210-5
43. Duque A, Restrepo L, Mantilla-Rojas C, Toro M, Camilo J, Ríos A, et al. Frecuencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis E en donantes de sangre del municipio de Yarumal, Antioquia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2016; 31(3): p. 229-234. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.95>

44. Capai L, Falchi A, Charrel R. Meta-Analysis of Human IgG anti-HEV Seroprevalence in Industrialized Countries and a Review of Literature. *Viruses*. 2019; 11(1): p. 84. doi: 10.3390/v11010084
45. Kmush B, Nelson K, Labrique A. Risk factors for hepatitis E virus infection and disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13(1): p. 45-53. doi: 10.1586/14787210.2015.981158
46. Mooij S, Hogema B, Tulen A, van Pelt W, Franz E, Zaaijer H, et al. Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors. *BMC Infect Dis*. 2018 abril; 18(173). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3078-9>
47. Arankalle VA, Chadha MS, Chitambar SD, Walimbe AM, Chobe LP, Gandhe SS. Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E in urban and rural India (1982-98). *J Viral Hepat*. 2001 julio; 8(4): p. 293-303. doi: 10.1046/j.1365-2893.2001.00279.x

x

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

**Tabla 1.** Modelo de regresión logística de efectos mixtos univariable y multivariable que analiza las características sociodemográficas y los factores de riesgo asociados con la infección por VHE en donantes de sangre, Italia 2017-2019 (n = 6235).

|  |             | n     | IgG anti-VHE (%) | Modelo logístico univariable |            |          | Modelo logístico multivariable |            |         |
|--|-------------|-------|------------------|------------------------------|------------|----------|--------------------------------|------------|---------|
|  |             |       |                  | OR                           | 95% IC     | p valor  | ORa                            | 95% IC     | p valor |
| Sexo   | Mujer       | 1,870 | 7.3              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Varón       | 4,365 | 8.9              | 1.25                         | 1.01-1.56  | 0.041    | 1.15                           | 0.85-1.56  | 0.364   |
| Edad (años)  | <40         | 2,421 | 5.4              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | ≥40         | 3,774 | 10.3             | 1.94                         | 1.56-2.41  | < 0.0001 | 1.81                           | 1.36-2.41  | <0.001  |
| Nacionalidad   | Italiano    | 5,883 | 8.6              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Extranjero  | 74    | 14.9             | 1.81                         | 0.91-3.60  | 0.089    | 2.77                           | 1.06-7.24  | 0.038   |
| Distrito de nacimiento                                   | Área urbana | 5,065 | 8.6              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Área rural  | 1,170 | 10.6             | 1.33                         | 1.05-1.67  | 0.017    | 0.87                           | 0.60-1.27  | 0.479   |
| Distrito de residencia                                   | Área urbana | 4,848 | 8.0              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Rural area  | 1,387 | 10.0             | 1.33                         | 1.00-1.57  | 0.049    | 1.13                           | 0.79-1.60  | 0.506   |
| Experiencia de trabajo con animales salvajes o de granja | No          | 5,350 | 7.9              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Si          | 669   | 13.5             | 1.58                         | 1.22-2.05  | 0.001    | 1.02                           | 0.69-1.51  | 0.913   |
| Contacto con animales domésticos                         | No          | 4,187 | 7.6              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Si          | 1,663 | 9.1              | 1.14                         | 1.02-1.42  | 0.221    | 0.79                           | 0.56-1.11  | 0.171   |
| Contacto con cerdos, jabalíes o animales salvajes        | No          | 4,948 | 6.9              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Si          | 1,051 | 13.1             | 1.55                         | 1.23-1.94  | <0.001   | 0.98                           | 0.67-1.42  | 0.955   |
| Contacto con otros animales                              | No          | 3,974 | 6.7              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Si          | 2,063 | 10.6             | 1.45                         | 1.19-1.77  | <0.001   | 0.98                           | 0.68-1.42  | 0.923   |
| Caza   | No          | 5,898 | 8.0              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Si          | 270   | 16.7             | 1.99                         | 1.39-2.86  | <0.001   | 1.61                           | 0.99-2.62  | 0.056   |
| Jardinería   | No          | 3,753 | 6.8              | 1                            | Referencia |          | 1                              | Referencia |         |
|  | Si          | 2,213 | 11.2             | 1.55                         | 1.28-1.89  | <0.001   | 1.23                           | 0.88-1.71  | 0.222   |

|                                    |    |       |      |      |               |        |      |               |        |
|------------------------------------|----|-------|------|------|---------------|--------|------|---------------|--------|
| Horticultura                       | No | 4,229 | 7.0  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 1,942 | 11.2 | 1.45 | 1.19-<br>1.76 | <0.001 | 0.90 | 0.61-<br>1.33 | 0.588  |
| Comer salame de hígado de cerdo    | No | 4,983 | 6.1  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 733   | 21.7 | 2.95 | 2.31-<br>3.77 | <0.001 | 0.25 | 0.86-<br>1.82 | 0.238  |
| Comer salchichas de hígado crudas  | No | 5,098 | 5.5  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 919   | 24.2 | 3.67 | 2.92-<br>4.62 | <0.001 | 2.23 | 1.55-<br>3.20 | <0.001 |
| Comer salchichas de cerdo crudas   | No | 2,418 | 3.1  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 3,668 | 12.0 | 3.51 | 2.69-<br>4.58 | <0.001 | 1.22 | 0.81-<br>1.84 | 0.343  |
| Comer salchichas de jabalí crudas  | No | 4,317 | 6.6  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 1,697 | 13.3 | 1.80 | 1.47-<br>2.21 | <0.001 | 0.89 | 0.67-<br>1.20 | 0.449  |
| Comer salchichas caseras           | No | 2,613 | 3.3  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 2,260 | 13.6 | 4.15 | 3.20-<br>5.39 | <0.001 | 3.63 | 2.50-<br>5.27 | <0.001 |
| Comer carne de caza cruda          | No | 4,779 | 7.4  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 1,333 | 11.9 | 1.40 | 1.14-<br>1.73 | 0.002  | 1.06 | 0.79-<br>1.42 | 0.691  |
| Comer mariscos crudos              | No | 3,566 | 7.7  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 2,293 | 9.9  | 1.19 | 0.98-<br>1.46 | 0.078  | 0.93 | 0.71-<br>1.22 | 0.607  |
| Comer verduras de tu propio huerto | No | 3,241 | 6.9  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 2,549 | 10.6 | 1.38 | 1.13-<br>1.69 | 0.001  | 1.05 | 0.73-<br>1.51 | 0.798  |
| Viajar al extranjero               | No | 1,661 | 8.4  | 1    | Referencia    |        | 1    | Referencia    |        |
|                                    | Si | 4,476 | 8.5  | 0.94 | 0.75-<br>1.18 | 0.603  | 0.97 | 0.70-<br>1.33 | 0.829  |

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; ORa: Odds ratio ajustado (El ajuste se realizó con todas

las covariables); VHE: Virus de la hepatitis E (36).

## ANEXO 2

**Tabla 2.** Positividad y cribado de VHE en donantes de sangre

| <b>País</b>  | <b>Prevalencia de positividad de VHE RNA</b> | <b>Seroprevalencia de VHE IgG (%)</b> | <b>¿Tamizaje a donantes de sangre para VHE ?</b>   |
|--------------|--|---------------------------------------|--|
| Australia    | 1 por 14,799                                 | ND                                    | No se realiza cribado  |
|              | ND   | 6                                     |  |
| Austria      | 1 por 8,416                                  | 13.5                                  | No se realiza cribado  |
| China*       | 1 por 1,493                                  | 32.6                                  | No se realiza cribado  |
| Dinamarca    | 1 por 2,330                                  | ND                                    | No se realiza cribado  |
| Inglaterra   | 1 por 2,848                                  | ND                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- *El cribado dirigido a donantes está disponible para receptores de alto riesgo desde 2016.</li> <li>- *El cribado universal está disponible desde abril de 2017.</li> </ul> |
|              | ND   | 12.0                                  |  |
| Francia      | 1 por 2,218                                  | ND                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- *El plasma fraccionado para receptores de alto riesgo está sujeto a cribado desde 2013.</li> <li>- *El cribado universal aún está en consideración.</li> </ul>              |
| Alemania     | 1 por 1,200                                  | ND                                    | Algunos centros iniciaron el cribado voluntario en 2016.   |
|              | 1 por 4,525                                  | ND                                    |  |
|              | ND   | 29.5                                  |  |
| Irlanda      | 1 por 5,000                                  | 5.3                                   | El cribado universal fue introducido desde el 2016.  |
| Japón        | 1 por 1,781                                  | ND                                    | El cribado universal sólo está disponible en Hokkaido desde 2005.  |
| Escocia      | 4 por 14,520                                 | 4.7                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- *El cribado dirigido a donantes está disponible para receptores de alto riesgo desde 2016.</li> <li>- El cribado universal está disponible desde abril de 2017.</li> </ul>  |
| España       | 1 por 3,333                                  | 19.9                                  | El cribado aún está en consideración.  |
| Suecia       | 1 por 7,986                                  | ND                                    | No se realiza cribado  |
| Países Bajos | 1 por 600                                    | ND                                    | El cribado universal está disponible desde julio de 2017   |
|              | 1 por 2,671                                  | 27.0                                  |  |
| EE. UU.      | No detectado                                 | ND                                    | El cribado aún está en consideración.  |
|              | No detectado                                 | 16.0                                  |  |
|              | 1 per 9,500                                  | 9.5                                   |  |

El VHE RNA fue VHE3 en todos los casos, excepto donde se indique lo contrario. La seroprevalencia estimada en todos los estudios se realizó con Wantai anti-HEV inmunoglobulin G (IgG) assays. ND: No disponible. \* De estos con viremia de VHE, 57% fueron positivos para el VHE1 y 43% para VHE4 (14).

### ANEXO 3

**Tabla 3.** Componentes sanguíneos asociados con donaciones virémicas (24).

|  | <b>Componentes sanguíneos asociados con la donación virémica por VHE</b> | <b>Componentes sanguíneos recuperados o desechados</b> | <b>Componentes sanguíneos transfundidos</b> |
|--|--|--|---|
| Concentrado de hematíes                    | 71   | 48 (68%)   | 23 (32%)                                    |
| Pool de plaquetas                          | 15   | 3 (20%)  | 12 (80%)                                    |
| Plaquetaféresis                            | 24   | 1 (4%)   | 23 (96%)                                    |
| Plasma fresco congelado                    | 12   | 9 (75%)  | 3 (25%)                                     |
| Crioprecipitado                            | 6  | 6 (100%)   | 0   |
| Pool de granulocitos                       | 1  | 0  | 1 (100%)                                    |
| Total                                      | 129  | 67 (52%)   | 62 (48%)                                    |
| Los datos están en número o porcentaje (%) |  |  |   |

#### ANEXO 4

**Tabla 4.** Prevalencia de VHE IgG observada en una misma población evaluados con diferentes ensayos.

| <b>País</b>     | <b>Población</b> | <b>Ensayo</b>        | <b>Número de muestras</b> | <b>Seroprevalencia anti-VHE IgG (%)</b> |
|-----------------|------------------|----------------------|---------------------------|---|
| Dinamarca       | DS               | Wantai               | 504                       | 19.80                                   |
|                 |                  | NIH                  |                           | 10.70                                   |
| España          | DS               | Wantai               | 9998                      | 19.96                                   |
|                 |                  | Mikrogen             |                           | 10.72                                   |
| República Checa | PG               | Mikrogen             | 1715                      | 6.70                                    |
|                 |                  | Diagnostic Bioprobes | 230                       | 5.70                                    |
| Francia         | DS               | Wantai               | 10569                     | 22.4                                    |
|                 |                  | Genelabs Diagnostics | 1998                      | 3.2                                     |
| Nueva zelandia  | DS               | Wantai               | 1013                      | 9.7                                     |
|                 | DS               | MP Diagnostics       |                           | 8.10                                    |
| EE.UU.          | DS               | Wantai               | 5040                      | 12.21                                   |
|                 |                  | DSI                  |                           | 11.29                                   |
|                 |                  | MP Diagnostics       |                           | 10.65                                   |

DS; Donantes de sangre; PG; Población general. Lista of ensayo; Wantai: HEV-IgG ELISA: NIH, ensayo in house desarrollado en the National Institutes of Health, Mikrogen: RecomLine Anti HEV IgG; Diagnostic Bioprobes Elisa kit HEV: Genelabs diagnostics: HEV ELISA: MP Diagnostic: HEV ELISA: DSI, Diagnostic Systems Incorporated: DS-EIA-ANTI-HEV-G (44).