



CARTAS CIENTÍFICAS

Hepatitis crónica por virus de la hepatitis E tratada con ribavirina



Chronic hepatitis caused by hepatitis E virus and treated with ribavirin

El virus de la hepatitis E (VHE) es una de las causas más comunes en el mundo por hepatitis de causa entérica¹. A menudo cursa de forma asintomática o con síntomas de hepatitis aguda de resolución espontánea. Se ha descrito hepatitis crónica en pacientes inmunocomprometidos, y podría explicar algunos casos de enfermedad hepática crónica idiopática. Se desconoce cuál es el mejor tratamiento. Presentamos un caso de hepatitis crónica por virus E en una mujer inmunodeprimida que respondió a tratamiento con ribavirina.

Mujer de 61 años, diagnosticada de linfoma no-Hodgkin, en remisión parcial tras varios tratamientos inmunosupresores (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona [CHOP]; fludarabina, mitoxantrona, ciclofosfamida [FMC]); trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; galiximab y rituximab. En el último año y de forma fluctuante, presentaba alteración de enzimas hepáticas con serología negativa para hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y VIH; autoinmunidad negativa e hipogammaglobulinemia (IgM 9,05 mg/dl, IgA 6,13 mg/dl e IgG 277 mg/dl). La ecografía abdominal mostró un hígado de tamaño normal con datos de hepatopatía difusa sin signos de hipertensión portal. La biopsia hepática percutánea (figs. 1 y 2) demostró en espacios porta, destrucción ductal y rotura de la placa limitante por necrosis periportal (grado 2) y fibrosis (grado 2). Esteatosis macrovesicular (30-40%), necrosis (grado 2), tumefacción citoplasmática y colagenización central y periportal. Compatible con hepatitis crónica con signos de actividad (score 8 de Ishak)². A los 6 meses del inicio del seguimiento, y a pesar de la ausencia de datos de hepatopatía avanzada, presentó un primer episodio de descompensación edemo-ascítica. Se obtuvo líquido ascítico de aspecto serofibrinoso con proteínas totales 1,15 g/dl, gradiente albumina > 1,1, 300 polimorfonucleares/ μ l; y cultivo positivo para *Hafnia alvei*, que respondió a tratamiento antibiótico con cefuroxima. En esta etapa, se determinó

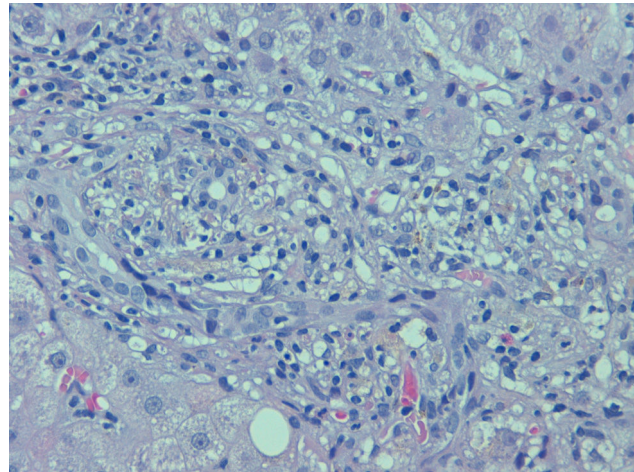


Figura 1 Biopsia hepática. Tinción de hematoxilina-eosina.

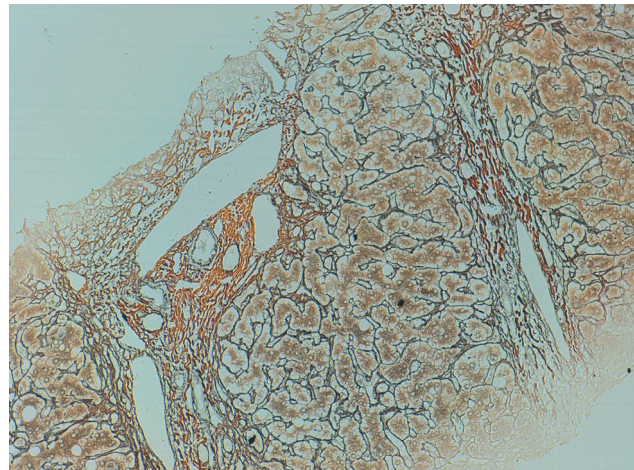


Figura 2 Biopsia hepática. Técnica de Wilder.

RNA-VHE que resultó positivo en suero y heces, sin presencia de anticuerpos.

Con el diagnóstico de hepatitis crónica por VHE se inició tratamiento con ribavirina (RBV) a dosis de 400 mg/12 h. Tras 4 semanas de tratamiento se normalizó la bioquímica hepá-

tica y el RNA-VHE fue negativo. En los controles realizados a las 12, 24 y 48 semanas, las transaminasas permanecían normales y el RNA-VHE negativo. Se retiró el tratamiento a las 48 semanas. Actualmente la paciente presenta datos de hepatopatía crónica con HTP y varices esofágicas pequeñas, sin precisar nuevos ingresos, y manteniendo respuesta viral sostenida.

Hasta hace poco tiempo se creía que el VHE solo causaba hepatitis agudas y hepatitis fulminantes en casos seleccionados, sin posibilidad de cronificarse. Se estima que en España existe una prevalencia del 2,2-7,3% de anticuerpos anti-VHE en la población general. La evolución a hepatopatía crónica era desconocida, pero estudios recientes y los casos descritos lo demuestran, como ocurre en nuestro caso^{1,3,4}. En su mayoría, son pacientes inmunodeprimidos⁴; pero excepcionalmente puede afectar a inmunocompetentes⁵. El VHE podría explicar algunos de los casos considerados como hepatopatía crónica/cirrosis criptogenética⁶, sin embargo no existe evidencia científica suficiente como para recomendar serología en aquellos casos no filiados⁷.

En nuestra paciente, sin posibilidad de ajuste de tratamiento inmunosupresor por alto riesgo de recaída de su enfermedad de base, se planteó el tratamiento con ribavirina en base a los estudios publicados.

Una publicación de Kamar et al.⁸, mostró que solo el 32% de los infectados presentaban síntomas; y un 60% evolucionó a la cronicidad. Los principales factores predictivos de evolución fueron la inmunosupresión por tacrolimus y el bajo recuento plaquetario al diagnóstico^{1,8}. Se observó aclaramiento del virus en el 30% de los pacientes con reducción de la dosis de inmunosupresores⁸.

No existen unas recomendaciones establecidas sobre cuál es el tratamiento más adecuado para la hepatitis crónica por VHE⁶. El grupo de pacientes publicados es escaso y muy heterogéneo lo que no permite establecer unas conclusiones definitivas.

Es más frecuente la evolución a hepatitis crónica cuanto mayor sea la dosis de tratamiento inmunodepresor⁶. Por esta razón, se recomienda como primer escalón terapéutico su disminución, cuando sea posible^{8,9}.

Las opciones de tratamiento más recomendadas son interferón pegilado alfa-2a o 2b (Peg-IFN) y ribavirina en monoterapia o en combinación^{9,10}, sin esclarecer cual es la posología ni la duración más adecuada. Al comparar ambos tratamientos no se observan diferencias estadísticamente significativas. El Peg-IFN alfa aumenta el riesgo de rechazo en trasplantados renales y cardíacos; y debería ser usado con precaución¹ en estos casos. Distintos estudios apoyan el uso de ribavirina en hepatitis crónica en receptores de órganos sólidos⁴, y neoplasias hematológicas, pero se han descrito recaídas tras la suspensión del tratamiento^{4,9}.

Mallet et al.¹⁰ y Kamar e Izopet⁴, presentaron una serie de pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido y afectación crónica por VHE. Fueron tratados con ribavirina en monoterapia (12 mg/kg/día o 600 mg/día durante una media

de 3 meses) sin disminución de la dosis de inmunosupresión. Se observó⁴ aclaramiento viral en el 95% de los pacientes y RVS en el 78%. Aunque los datos son limitados, estos estudios muestran que la ribavirina en monoterapia puede ser útil en la infección crónica por VHE como primera opción terapéutica en pacientes no subsidiarios a disminución de dosis de inmunosupresión. Tres meses parece ser el tiempo apropiado para mantener el tratamiento y valorar la respuesta virológica. En nuestro paciente, esta actitud terapéutica obtuvo buenos resultados. Debería evaluarse la presencia de VHE en aquellos pacientes con hepatopatía crónica de causa desconocida, especialmente en sujetos inmunodeprimidos. Se precisan más estudios al respecto para recomendarlo de forma sistemática.

Bibliografía

1. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-88.
2. Ishak KG. Chronic hepatitis: Morphology and nomenclature. *Mod Pathol*. 1994;7:690-713.
3. Riveiro-Barciela M, Rodríguez-Frías F, Buti M. Hepatitis E. Scale of the problem in Spain [Article in Spanish]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:719-24.
4. 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;370:1111-20.
5. Kamar N, Izopet J. Does chronic hepatitis E virus infection exist in immunocompetent patients? *Hepatology*. 2014;60:427.
6. González Tallón AI, Moreira Vicente V, Mateos Lindemann ML. Chronic hepatitis E. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:69-72.
7. Pérez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E. An emerging disease. *Infect Genet Evol*. 2014;22:40-59.
8. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, 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.
9. Riveiro-Barciela M, Rodríguez-Frías F, Buti M. Hepatitis E virus: New faces of an old infection. *Ann Hepatol*. 2013;12:861-70.
10. Mallet V, Louvel A, Chakvetadze C, Lebrary P, Hillaire S, Roulou D. Ribavirin treatment for chronic hepatitis E: A case-series. *Hepatology*. 2010;52 Suppl A:1145A.

Ana María Mora Soler*, Antonio Velasco-Guardado, María Isabel Martín Arribas, Rosa Acosta Materan, Cristina Revilla Morato, Daniel Pérez Corte y Antonio Rodríguez Pérez

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Salamanca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.mora.soler@gmail.com (A.M. Mora Soler).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.011>