

Virus de la hepatitis E

Hepatitis E virus

Leidy Maritza Sánchez González¹, Ana Lucia Rodríguez Perea¹ y Astrid Milena Bedoya¹

¹Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Declaración de conflictos de interés: Sin conflicto de interés.

Fuente de financiación: Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI).

Recibido: 16 de julio de 2021 (segunda versión: 2 de julio de 2022) / Aceptado: 18 de julio de 2022

Resumen

El virus de la hepatitis E (VHE) es uno de los principales agentes etiológicos de hepatitis entérica en el mundo. En países en vía de desarrollo, la seroprevalencia oscila entre 20 y 50% y en países desarrollados entre 4,4 y 21%. Clínicamente los casos de infección por VHE en individuos inmunocompetentes cursan como una hepatitis viral aguda auto limitada; por el contrario, en mujeres embarazadas, individuos receptores de trasplantes de órganos e individuos que conviven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección puede manifestarse como una hepatitis crónica y grave. En América Latina, sólo Brasil y Argentina reportan cifras en individuos que conviven con el VIH. Se requieren más estudios en nuestra región que permitan determinar la prevalencia del VHE en individuos inmunosuprimidos, donantes de sangre y población general para adoptar medidas que garanticen un diagnóstico oportuno, acceso a la atención y el control de la transmisión.

Palabras clave: virus de la hepatitis E (VHE); virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); seroprevalencia; inmunosupresión; hepatitis crónica.

Abstract

The hepatitis E virus (HEV) is one of the main etiological agents of enteric hepatitis in the world. In developing countries its seroprevalence ranges from 20 to 50% and in developed countries from 4.4% to 21%. Clinically, cases of HEV infection in immunocompetent individuals present as self-limited acute viral hepatitis; conversely, in pregnant women, transplanted individuals, and individuals living with the human immunodeficiency virus (HIV), the infection can manifest as chronic and severe hepatitis. In Latin America, only Brazil and Argentina report figures for individuals living with HIV. More studies are required in our region to determine the prevalence of HEV in immunosuppressed individuals, blood donors, and the general population to adopt measures that guarantee timely diagnosis, access to care, and control of transmission.

Keywords: hepatitis E virus (HEV); human immunodeficiency virus (HIV); immunosuppression; seroprevalence; chronic hepatitis.

Introducción

El virus de la hepatitis E (VHE) es uno de los principales agentes etiológicos de hepatitis entérica y se estima que alrededor de una tercera parte de la población mundial ha estado infectada por este virus. Se han identificado ocho genotipos asociados con diferentes rutas de transmisión, distribución mundial y características clínicas de los cuales, los genotipos 1-4 y 7 causan enfermedad en humanos, y se encuentran en algunas poblaciones específicas de América Latina. Las principales vías de transmisión del VHE son la ruta fecal-oral,

o a través del consumo de carne cruda contaminada o mal cocinada proveniente de animales infectados¹.

En individuos inmunocompetentes, la infección por VHE generalmente se presenta como un cuadro clínico auto limitado; por el contrario, en individuos con alteración en la respuesta inmune o inmunosupresión, como mujeres gestantes, individuos que reciben terapia inmunosupresora posterior a trasplante de órgano sólido, y quienes conviven con el virus de la inmunodeficiencia (VIH) tienen mayor riesgo de desarrollar hepatitis fulminante, hepatitis crónica o cirrosis². Es de resaltar que la información acerca de la infección por VHE en individuos que conviven

Correspondencia a:

Astrid Milena Bedoya
milena.bedoya@udea.edu.co

con el VIH es muy limitada en países de América Latina, con algunos reportes provenientes de Argentina y Brasil; sin embargo, las condiciones socioeconómicas, culturales y geográficas podrían favorecer la circulación del virus en esta población y constituirse en mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones. Por esta razón, se requieren estudios que describan el comportamiento epidemiológico de la infección en nuestra región, determinando los factores socioeconómicos, demográficos, y estado de salud del individuo, para conocer la dinámica de la infección por VHE en individuos que conviven con el VIH. Esos estudios podrían contribuir con cambios en las políticas de salud que permitan controlar la transmisión y los factores asociados a la infección, así como pautas para el manejo del paciente coinfectado.

Esta revisión proporciona información sobre la epidemiología, características biológicas del virus, respuesta inmune e infección aguda en individuos inmunocompetentes, hepatitis fulminante en mujeres embarazadas y hepatitis crónica en individuos inmunosuprimidos con énfasis especial en individuos que conviven con el VIH.

Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis E

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se presentan 20 millones de casos de hepatitis E en el mundo; de éstos, 3,3 millones son sintomáticos. Para el año 2015 se estimaron 44,000 muertes debidas a esta infección, representando 3,3% de las muertes por infecciones atribuidas a hepatitis virales¹.

La caracterización genotípica del VHE a través de análisis filogenéticos permite determinar variaciones en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos especialmente de regiones del ORF1 y ORF2³. De acuerdo a esto, se conocen ocho genotipos del VHE, de los cuales los genotipos del 1 al 4 están implicados en infección en humanos. Recientemente el genotipo 7 también ha sido asociado por el consumo de carne de camello, siendo este animal el principal reservorio de este genotipo⁴.

La infección producida por los genotipos 1 y 2 se caracteriza por presentar un patrón hiperendémico, que es frecuente en países con escasos recursos económicos y poco acceso al agua potable. La infección suele presentarse por el consumo de agua contaminada con heces de personas o animales infectados, originando grandes brotes de la enfermedad⁵. Este patrón se ha observado principalmente en países de Asia, África y en América Latina, particularmente en Uruguay, Venezuela, Cuba y México, donde hasta 15% de la población puede llegar a presentar enfermedad clínica durante un brote⁶. La infección endémica se presenta en regiones con mejores condiciones sanitarias y socioeconómicas, tiene las

mismas características clínicas presentadas en el patrón hiperendémico y se ha descrito en países de Medioriente y sur de Asia, donde la infección representa un cuarto de las hepatitis agudas y una minoría presentan hepatitis fulminante e insuficiencia hepática aguda asociada principalmente a la infección por el genotipo 1⁴.

En el patrón no endémico se presentan infecciones esporádicas y autóctonas, usualmente en países desarrollados de Europa, Norteamérica y el Este de Asia, la infección se encuentra asociada al genotipo 3 y en menor proporción al genotipo 4⁵. La transmisión es de tipo zoonótica, se presenta principalmente por el consumo de carne de cerdo mal cocida, y la infección por estos genotipos se presenta principalmente en adultos mayores⁵. Además, en individuos inmunocomprometidos el genotipo 3 puede producir una hepatitis crónica y viremias prolongadas con desarrollo de cirrosis y hepatitis fulminante. La presencia de este genotipo también se ha reportado en países en vía de desarrollo de América Latina⁷.

América era una región considerada no endémica para el virus. Dos brotes importantes de hepatitis E en humanos se registraron en México; el primero se produjo en la aldea rural de Huitzililla en 1986 con 94 casos que presentaron ictericia. El segundo brote se presentó ese mismo año en la aldea de Telixtac con un reporte de 129 casos. Ambos brotes se asociaron con el consumo de agua contaminada con el virus y por medio de microscopía electrónica se determinó que eran partículas similares a virus de hepatitis no A, no B, igual a casos de transmisión entérica en Asia⁸. En México, la infección por el VHE ha sido asociada al genotipo 2⁹, siendo considerado por muchos años el único genotipo que circulaba en esta región; sin embargo, estudios recientes reportan la presencia del genotipo 1 asociado a hepatitis aguda en niños¹⁰ y el genotipo 3 en pacientes con daño hepático¹¹.

En los últimos años, se han reportado en México, seroprevalencias de hasta 36,6% en poblaciones rurales¹², en el grupo indígena Tepehuanos de 3,4%¹³, en pacientes pediátricos 3%¹⁴ y en mujeres gestantes 5,7%¹⁵; adicionalmente, estudios en cerdos han mostrado cifras del 59,4%¹⁶ y 30,75%¹⁷.

De otro lado, en América Latina, la seroprevalencia es significativamente menor a la reportada en Estados Unidos de América (E.U.A.) y Europa, encontrándose las cifras más bajas en países como Argentina 4,4%¹⁸ mientras que en E.U.A., ésta es de 21,0%¹⁹. No obstante, gracias a la mejora en términos de sensibilidad de los estuches comerciales disponibles y al aumento en los estudios de seroprevalencia en el mundo, estas cifras han ido incrementándose en los últimos años.

Adicionalmente, en América Latina se ha descrito que el genotipo 3 se asocia con mayor frecuencia a la infección por el VHE, el cual ha sido identificado tanto en animales, por ejemplo los cerdos, como en humanos²⁰.

En la Tabla 1 se muestra la seroprevalencia del VHE en diferentes poblaciones alrededor del mundo.

Descripción del virus de la hepatitis E

El VHE fue reconocido por primera vez en 1978 en una epidemia de hepatitis que se presentó en el Valle de Cachemira, India. En 1983, durante un brote de hepatitis presentado en soldados rusos que se encontraban en

Afganistán, el virus fue observado por microscopía electrónica por el Dr. Balayan. El genoma del VHE fue secuenciado en 1991 lo cual significó un gran avance para el desarrollo de pruebas diagnósticas permitiendo ahondar en la epidemiología de la enfermedad causada por este virus⁴⁸.

El VHE pertenece a la familia *Hepeviridae*, género *Orthohepevirus A*. Es un virus ARN monocatenario de polaridad positiva y cápside icosaédrica. Mide aproximadamente de 27 a 34 nm, con un genoma de 7,2 Kb,

Tabla 1. Distribución de la seroprevalencia del VHE en países de varias regiones del mundo

País/región y/o ciudad	Porcentaje (%) Anti-VHE IgG	Población
América		
Argentina ¹⁵	4,4	Población general
Argentina ¹⁶	5,6	Población indígena
Bolivia ¹⁷	6,3	Población general
Bolivia ¹⁸	Diapro: 34,8 Wantai: 30,7	Población rural, utilizando dos estuches comerciales
Brasil ¹⁹	9,8	Donantes de sangre
Colombia ²⁰	45,2	Donantes de sangre
Colombia ²¹	8,7	Pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis viral
Colombia ²²	VHA/VHE: 33,6 VHB/VHE: 23,8 VHC/VHE: 35,4	Individuos con infección simultánea del VHE con otras hepatitis virales
Colombia ²³	11,22	Trabajadores de fincas porcinas
Chile ²⁴	30,1	Donantes de sangre
México ⁹	36,6	Población rural
Cuba ²⁵	35,8	Porcicultores
Bolivia ²⁶	7,3	Población rural
Venezuela ²⁷	1,6 -3,9- 5,4	Gestantes-población rural- Amerindios rurales
Europa		
Alemania ²⁸	21	Cazadores en contacto con jabalíes
Italia ²⁹	8,7	Donantes de sangre
Italia ³⁰	12,3	Porcicultores
Polonia ³¹	43,5	Donantes de sangre
Suroeste de Francia ³²	34,0	Población general
Asia		
Tailandia ³³	29,7	Donantes de sangre
Laos ³⁴	41,0	Porcicultores
Vietnam ³⁵	16,0-31,7	Porcicultores-Población general
Punjab, India ³⁶	60,48	Porcicultores
Cambodia ³⁷	28,2	Donantes de sangre
Bangladesh y Nepal ³²	49,8, 47,1 respectivamente	Población general
Cambodia ³⁸	18,4	Población general
África		
Sudan ³⁹	71	Campamento de desplazados
Uganda ⁴⁰	25,4	Niños de 0-15 años
Malawi ⁴¹	16,5	Población general
Sudáfrica, Ciudad del Cabo ⁴²	29,5	Individuos con hepatitis aguda

presenta dos tipos de partículas virales infecciosas: las partículas virales presentes en heces y en bilis que no presentan envoltura, son altamente resistentes a las condiciones ácidas como las presentadas en el tracto gástro intestinal y a las condiciones ambientales, facilitando la transmisión fecal-oral, y las partículas virales que se encuentran circulando en sangre periférica que están cubiertas por una membrana celular pero no expresan glicoproteínas virales sobre la superficie, denominada pseudo envoltura⁴⁹.

El genoma del VHE tiene tres marcos de lectura abiertos ORF. El ORF1 codifica una proteína no estructural proORF1 que tiene dominios funcionales necesarios para la replicación del virus, transcripción, procesamiento de proteínas y adaptación del virus al hospedero. Estos dominios incluyen una metiltransferasa, una proteasa, una ARN helicasa, y una polimerasa dependiente de ARN. El ORF2 codifica la proteína para la cápside, la cual es importante para la interacción con la célula hospedera y para la inducción de la respuesta inmune, tiene tres sitios de glicosilación, y una vez glicosilada se auto ensambla y forma la subunidad de la cápside viral y su péptido señal amino terminal promueve su translocación hacia el retículo endoplásmico. La proteína tiene tres dominios: S, M y P, dentro del dominio P se encuentran los epítopes que desencadenan la formación de anticuerpos neutralizantes y se cree está involucrado en la unión con el receptor celular, razón por la que es utilizada para el desarrollo de pruebas diagnósticas y posibles vacunas. El ORF3 codifica una proteína necesaria para la liberación de los viriones, también desempeña funciones reguladoras involucradas en la transducción de la señalización celular⁴⁹.

Replicación del virus hepatitis E

La célula blanco de la infección por el VHE es el hepatocito. Los receptores involucrados para el ingreso del virus a la célula no están completamente dilucidados; sin embargo, el proteoglicano heparán sulfato podría funcionar como un receptor para la entrada del virus. Se cree que la partícula viral pseudo envuelta y la no envuelta tienen mecanismos de entrada distintos. Un estudio realizado en cultivos celulares describió una cinética de entrada más lenta y lineal de las partículas pseudo envueltas, debido a la unión menos eficiente a las células del hospedero por la falta de expresión de glicoproteínas virales en su superficie⁵⁰. Una vez que la partícula viral pseudo envuelta llega al citoplasma a través de endocitosis mediada por clatrina, el ARN viral es expuesto y se traduce para producir la poliproteína ORF1 que contiene la ARN polimerasa dependiente de ARN, quien a su vez transcribe la hebra de sentido positivo de longitud completa que sirve como plantilla para la síntesis de ARN

genómico y subgenómico. Las proteínas ORF2 y ORF3 se traducen a partir del ARN subgenómico. La proteína ORF2 permite el ensamblaje y empaquetamiento del genoma para la generación de nuevos viriones y la proteína ORF3 interactúa con el gen 101 de susceptibilidad tumoral (TSG101) que es un componente central del complejo ESCRT-I, y es utilizado por varios virus para la gemación de los viriones^{49,50}. Las partículas virales liberadas por la membrana apical del hepatocito ingresan al conducto biliar, y por acción de los ácidos biliares se degrada la envoltura lipídica y se dirigen al tracto gastrointestinal; mientras que, las partículas liberadas por la membrana basal del hepatocito se dirigen a la sangre y conservan la pseudo envoltura la que sirve como un mecanismo de defensa contra anticuerpos neutralizantes que habían sido producidos previamente contra la cápside de las partículas no envueltas^{49,50}.

Patogénesis de la infección

El VHE se transmite principalmente a través del consumo de agua contaminada con las heces de personas o animales infectados, o por el consumo de carne de cerdo contaminada mal cocida. El periodo de incubación oscila entre las semanas 2 y 10 posteriores a la exposición inicial⁵¹. La partícula viral pseudo envuelta o la partícula sin envoltura pueden llegar al hígado a través de la vena porta y en el citoplasma de los hepatocitos se replica y se acumula en la bilis, aunque también se ha reportado la replicación en células del intestino delgado y colon⁵¹.

La viremia se detecta desde el periodo de incubación e inicio de los síntomas de la infección y el virus comienza a excretarse en las heces a partir de la segunda semana; puede permanecer en la sangre hasta la cuarta u octava semana después del inicio de los síntomas y persistir en algunos casos hasta la semana 16 luego de la exposición, lo que constituye un riesgo para la transmisión⁵¹. El pico de replicación del virus en los hepatocitos es consistente con la presencia del ARN viral en bilis y heces, así como también con los cambios morfológicos de la célula hepática asociados con una elevación de la enzima alanina aminotransferasa (ALT), seguido de síntomas clínicos como fatiga, náuseas e ictericia. Una vez finaliza la infección, los niveles plasmáticos de ALT vuelven a la normalidad y desaparecen los síntomas⁶. Los individuos con cargas virales altas tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática grave; otros factores como el estado inmunológico del hospedero, coinfecciones con otros virus hepatótrofos y los genotipos 1 y 2 parecen estar asociados con mayor morbilidad. No obstante, en los individuos inmunocomprometidos las infecciones se han asociado más con los genotipos 3 y 4 y progresión a enfermedad hepática crónica⁵¹.

La hepatitis fulminante se desarrolla en aproximadamente 1% de la población general, lo cual se ha asociado con sustituciones sinónimas y no sinónimas en las secuencias de los cuatro genotipos, así como a mutaciones en la región de la metiltransferasa del ORF1⁵¹. Factores del hospedero como la respuesta inmune también se han asociado con este tipo de hepatitis, ya que estos individuos presentan niveles elevados de anticuerpos IgG e IgM, y mayor infiltración hepática por células T CD4+ y T CD8+⁵¹.

Las manifestaciones extrahepáticas pueden presentarse durante o posteriormente a una infección aguda o crónica por el VHE, siendo más común en las infecciones crónicas en individuos inmunosuprimidos, hecho que favorece la generación de cuasi especies con tropismo hacia otros órganos o tejidos originando síndromes neurológicos como amiotrofia neurálgica y el síndrome de Guillain-Barré, complicaciones renales y hematológicas⁵². Esas cuasiespecies podrían replicarse en esos sitios y provocar un daño directo a la célula infectada, originando las manifestaciones propias de cada tejido afectado; también fenómenos de mimetismo molecular entre epítopos virales y antígenos propios podrían inducir la formación de inmunocomplejos con la consecuente inmunopatología⁵².

Respuesta inmune a la infección por VHE

El VHE induce una respuesta inmune que inicia luego del reconocimiento del ARN viral monocatenario por los receptores del gen I-inducible por ácido retinoico (RIG-I) y de ARN de doble cadena por la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5) que se encuentran en el citoplasma de los hepatocitos, ello permite el reclutamiento de la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS), que favorece la traslocación al núcleo de varios factores de transcripción: el factor regulador de interferón 3 (IRF3) y el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de células B activadas (NF-κB), que promueven la producción de interferón alfa (IFN-α) e interferón beta (IFN-β) y citoquinas proinflamatorias como las interleucinas IL-6, IL-8, importantes en la respuesta inmune innata inicial frente al virus, pero también en el desarrollo de lesión hepatocelular. El receptor 3 tipo Toll (TLR3) detecta el ARN en el compartimiento endosomal induciendo la cascada de señalización a través del adaptador que contiene el dominio TIR inductor del interferón-β (TRIF) que activa los factores de transcripción IRF3 y NF-κB⁵³.

En individuos con infección por el VHE se ha observado un aumento en las células NK (CD3- /CD56+) y NKT (CD3+/CD56+) en el hígado, asociado con una respuesta citolítica y secreción de IFN-γ, mediado por la proteína ORF2. A su vez, el IFN-γ activa macrófagos productores

de INF tipo I, clave para el control de la replicación viral. Las células T reguladoras FoxP3+ así como la secreción de IL-10 parecen ser inducidas por el VHE sugiriendo un control de la inflamación⁵⁴. En individuos con infecciones más graves, como aquellos que desarrollan insuficiencia hepática aguda, se ha encontrado células NK, NKT y aumento de las células TCD8+ citotóxicas en el hígado. Igualmente en hepatitis fulminante, títulos elevados de anticuerpos IgM e IgG, producción elevada de IFN-γ, factor de necrosis tumoral (FNT)-α, IL-2 e IL-10 y alta frecuencia de células T CD4+ y T CD8+ en el hígado sugieren que parte del daño se debe a la respuesta inmune exagerada^{51,55}.

Respecto de la respuesta humoral, la presencia de anticuerpos IgM se ha observado desde la primera semana de inicio de los síntomas y puede persistir hasta los seis meses; no obstante, en algunos estudios la presencia de estos anticuerpos puede ser menor a este tiempo⁵⁶. La respuesta de anticuerpos IgG, que es posterior a la de IgM, puede ser detectada durante años⁵⁷. A la fecha, no se ha descrito asociación entre la duración de los anticuerpos IgM y el genotipo viral; sería de gran importancia adelantar estudios que evalúen el comportamiento y la duración de los anticuerpos IgM producidos con los genotipos 1 y 2 que dan origen a los brotes, en comparación los genotipos 3 y 4 asociados a casos esporádicos y menos sintomáticos.

Diagnóstico del VHE

En la actualidad no existen pruebas para el diagnóstico clínico del VHE avaladas por la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*); sin embargo, en investigación para la identificación del virus se utilizan pruebas que incluyen la detección de anticuerpos específicos IgG e IgM anti-VHE. La presencia de anticuerpos IgM anti-VHE en suero es considerada un marcador importante para el diagnóstico de infección aguda por este virus. Adicionalmente, se utilizan pruebas moleculares que amplifican secuencias específicas del ARN viral⁵⁸.

La variabilidad y bajo rendimiento en términos de sensibilidad y especificidad de las pruebas inicialmente usadas explican en parte, la diferencia en las frecuencias de anticuerpos anti-VHE reportadas en diferentes poblaciones. En la actualidad, la estandarización de nuevas técnicas y modificaciones en las mismas que mejoran el rendimiento de las ya existentes, evidencian una alta calidad en comparación con las pruebas anteriores⁵⁸.

La amplificación de secuencias específicas del ARN del VHE por medio de técnicas moleculares no se realiza en todas las poblaciones de estudio y pocos laboratorios han estandarizado una técnica de RT-PCR para este virus. El diagnóstico molecular es de gran importancia en individuos inmunocomprometidos debido a que los anticuerpos anti-VHE en ellos a menudo son indetectables, por lo cual,

la detección del ARN viral constituye una herramienta diagnóstica muy importante de infección aguda o crónica en esta población, así como en casos crónicos y/o con otras enfermedades hepáticas, incluyendo los receptores de trasplantes de hígado⁵⁹.

Tratamiento de individuos con infección por el VHE

La infección aguda por el VHE se considera autolimitada, por lo cual en la actualidad no se han desarrollado tratamientos específicos. Sin embargo, para la infección crónica, el uso del interferón pegilado y la ribavirina han mostrado ser eficaces.

En individuos que se encuentran bajo tratamiento con inmunosupresores como los receptores de trasplantes, ha resultado una terapia exitosa para la infección crónica por el VHE la reducción a dosis mínimas de los inmunosupresores, como se ha reportado en pacientes que reciben tratamiento con tacrolimus y corticoesteroides. Se ha descrito que cuando no se logra una eliminación viral de esta forma, en estos individuos se prefiere el uso de la ribavirina dado que el interferón aumenta el riesgo de rechazo, especialmente de riñón, corazón y pulmón⁶⁰. En individuos que conviven con el VIH y presentan infección crónica por VHE, el interferón pegilado y la ribavirina se han usado en monoterapia o combinados con resultados exitosos⁶⁰.

Hepatitis aguda asociada al VHE

Aproximadamente 95% de los individuos infectados por el VHE presentan un cuadro asintomático⁵¹, y el porcentaje restante desarrolla una infección aguda o crónica. La infección aguda generalmente es de curso autolimitado y dura aproximadamente ocho semanas, caracterizada por fiebre, dolor abdominal, anorexia, náuseas, emesis y, en algunos casos, ictericia y hepatomegalia, haciéndola indistinguible de otras enfermedades hepáticas agudas⁶¹. En países en vía de desarrollo afecta principalmente a adultos jóvenes entre 15 y 30 años y en países desarrollados a adultos de edad media o > 55 años. La tasa de mortalidad oscila entre 0,5 y 4,0%⁵¹. Se han descrito complicaciones extra hepáticas luego de una infección aguda entre los que se destacan trastornos neurológicos, principalmente amiotrofia neurálgica y síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis aguda, glomerulonefritis, crioglobulinemia, trombocitopenia intensa y anemia hemolítica, causados probablemente por la replicación del virus en esos tejidos, aunque los mecanismos que conducen al desarrollo de esas manifestaciones no están completamente dilucidados⁵².

Coinfección virus de la hepatitis A y hepatitis E

La transmisión vía fecal-oral es compartida por el virus de la hepatitis A (VHA) y el VHE, por lo cual podría presentarse una coinfección por estos dos virus cuya enfermedad en ambos casos suele presentarse de manera asintomática o como hepatitis leve. Sin embargo, en individuos con enfermedad hepática crónica preexistente esta coinfección podría generar complicaciones graves y un aumento de la mortalidad debido a la insuficiencia hepática aguda^{62,63}.

Infección persistente - hepatitis crónica asociada al VHE

La infección crónica por el VHE puede presentarse en personas inmunocompetentes, aunque en menor frecuencia, por su capacidad para resolver la infección⁶⁴.

La persistencia (viremia por más de tres meses), cronicidad y la insuficiencia hepática fulminante en ciertos grupos poblacionales se ha asociado con el genotipo del virus. En mujeres embarazadas la infección se asocia a los genotipos 1 y 2⁶⁵; en pacientes inmunosuprimidos (receptores de trasplantes y los que conviven con el VIH), la infección crónica se asocia al genotipo 3, incluso este genotipo se ha asociado con el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas en estos individuos⁶⁶.

Infección por el VHE en mujeres embarazadas

La infección por el VHE durante el embarazo, principalmente en el tercer trimestre, se ha asociado con cuadros de hepatitis grave que pueden llevar a una insuficiencia hepática fulminante y mayores tasas de ruptura prematura de membranas, hemorragia postparto, parto pretérmino, muerte intrauterina, muerte neonatal y bajo peso al nacer⁶⁵. Las tasas de mortalidad varían entre 15 y 30% en mujeres gestantes, principalmente asociadas a la infección por los genotipos 1 y 2^{51,65}.

La sintomatología es inespecífica y pueden presentarse dolor abdominal, vómitos, mialgias, artralgias o signos consistentes con una hepatitis como ictericia, heces pálidas y orina oscura; la progresión de estas manifestaciones a una insuficiencia hepática aguda fulminante ocurre hasta en 70% de las mujeres embarazadas infectadas con el VHE, es de curso rápido y puede llevar a complicaciones como coagulación intravascular diseminada, encefalopatía y edema cerebral⁶⁵. La replicación viral en la placenta se ha asociado con mayor mortalidad e insuficiencia hepática fulminante materno.

Entre 23,3 y 50% de los casos pueden presentar una transmisión vertical, lo cual contribuye a la morbi-mortalidad infantil post parto⁶⁵. En neonatos se ha observado la presencia de IgM anti-HEV y ARN viral, los cuales se han asociado con cuadros de hepatitis anictérica e icterica⁷ y la muerte neonatal ocurre dentro de las primeras 48 horas de vida después de una hepatitis aguda que evoluciona a falla hepática fulminante⁶⁷.

Infección por VHE en receptores de trasplantes

En los últimos años se ha descrito un mayor riesgo de hepatitis crónica debido a la infección por VHE en pacientes receptores de órganos sólidos, enfermedad que se presenta de curso rápido y grave, e incluso, con mortalidad por complicaciones hepáticas⁶⁸. Los individuos que posteriormente a un trasplante de hígado adquieren la infección por el VHE, tienen un mayor riesgo de desarrollar una infección crónica; en estos pacientes se ha reportado una prevalencia de 7,4%, cifra que aumenta hasta 32,1% si el individuo es un receptor de trasplante de hígado con previa cirrosis hepática⁶⁹; también se ha reportado la frecuencia de anticuerpos contra VHE entre 2,5 y 16,3% en receptores de trasplante renal^{70,71}, en receptores de trasplante de pulmón 3,2% y en receptores de trasplante de células hematopoyéticas 11,4%⁷².

La transmisión del VHE también se ha reportado asociada al órgano trasplantado infectado con el virus, como en el caso de trasplante de hígado y de injertos renales⁷³.

Además de las vías de transmisión comunes para la infección por VHE, la transfusión de componentes sanguíneos relacionados con el trasplante, están vinculados particularmente a la transmisión del genotipo 3 imponiendo un riesgo para el desarrollo de infección crónica⁷³. La transmisión del virus a través de componentes sanguíneos se ha descrito en varios países como Alemania⁷⁴, Francia⁷⁵, Países Bajos⁷⁶ e Inglaterra⁷⁷, donde se reportan seroprevalencias en donantes de sangre desde 6,8 hasta 52%.

En 60% de los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido que contraen la infección aguda por el VHE puede desarrollarse una hepatitis crónica de curso rápido, que en ausencia de tratamiento puede progresar a una cirrosis. Esta rápida progresión se atribuye a la terapia inmunosupresora a la que son sometidos, por ejemplo, el tacrolimus y la ciclosporina, que inhiben la calcineurina en los linfocitos T inhibiendo la respuesta específica contra el virus, y los inhibidores de mTOR como la rapamicina y everolimus que inhiben la progresión celular y la diferenciación de los linfocitos B, disminuyendo la formación de anticuerpos y por tanto promoviendo la persistencia de la infección^{66,67}. La infección por el VHE en estos pacientes se asocia con niveles altos de transaminasas, hasta cuatro

veces por encima del límite superior, y trombocitopenia debida probablemente a la fibrosis hepática e hiperesplenismo posterior al trasplante, o probablemente a la hepatitis crónica⁵¹. El genotipo 3 principalmente, se ha asociado a hepatitis crónica producida por el VHE en esta población⁷⁸; sin embargo, en China se reportó un caso en un niño con leucemia linfoblástica aguda con infección crónica por el VHE asociada al genotipo 4⁷⁹ y en Emiratos Árabes en un paciente con trasplante de hígado, se asoció al genotipo 7⁸⁰.

Coinfección virus de hepatitis E y virus de inmunodeficiencia humana

En los individuos con infección por VIH, la disminución en el recuento de células T CD4+ reduce la capacidad del sistema inmune para responder frente a las infecciones⁸¹, destacándose la enfermedad hepática como la segunda causa de muerte y la coinfección con virus hepatotropos como el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, favorecen el desarrollo de hepatitis crónica⁸². En los últimos años, el VHE se ha asociado con hepatitis crónica en individuos que viven con el VIH, particularmente aquellos que presentan un recuento de células T CD4+ < 250 /mm³⁸³. La incidencia de la infección en estos individuos varía entre 0 y 1,3% y el genotipo 3 se ha asociado principalmente con la infección⁸⁴. En encuestas epidemiológicas, el consumo de agua contaminada y carne de cerdo o contacto estrecho con estos animales, se ha asociado con la infección y en países desarrollados la infección se presenta predominantemente en hombres mayores de 40 años⁸⁵. Así mismo, la existencia previa de cirrosis hepática en estos pacientes se ha asociado con mayor prevalencia de VHE, explicado probablemente por la disminución de proteínas del sistema inmune innato y de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), así como una función defectuosa de las células NK, importantes para la respuesta antiviral⁸³.

Las manifestaciones clínicas en la infección aguda son similares a las presentadas en otras hepatitis virales como fatiga, fiebre, dolor articular e ictericia. Cuando la infección se vuelve crónica se presentan estos mismos síntomas que pueden progresar a cirrosis y fibrosis hepática; la prevalencia de infección crónica en estos individuos ha sido descrita en 0 a 0,5%^{55,83}; presentándose un incremento persistente de la ALT, presencia de anticuerpos IgG, IgM específicos para VHE, presencia de ARN viral en heces y suero por más de tres meses, siendo éste uno de los principales factores de riesgo para la persistencia de la infección por VHE y progresión a enfermedad grave^{64,86}. La seroprevalencia en esta población es variable dependiendo la región geográfica, tal como se observa en la Tabla 2. En América Latina la información es escasa; Argentina y

Tabla 2. Seroprevalencia del VHE en individuos que conviven con el VIH en países de varias regiones del mundo

Región/país	Porcentaje (%) Anti-VHE IgG
América	
Argentina ⁸⁷	6,7
Brasil ⁸⁸	10,7
Estados Unidos de América ⁸⁹	19,5
Europa	
Foggia y Nápoles, Italia ⁷⁹	6,7
Inglaterra ⁸⁰	9,4
Grecia ⁹²	7,3
Países Bajos ⁹³	11,7
España ⁹⁴	10,4
Italia ⁹⁶	19,4
España ⁸⁵	9
Francia ⁹⁷	4,4
Asia	
Camboya ⁹⁸	30
África	
Nigeria ⁹⁹	30
Ghana y Camerún ¹⁰⁰	14,2-45,3

Brasil son los únicos países en reportar seroprevalencias de 6,7 y 10,7%^{87,88}, respectivamente. En otros países de la región, se desconoce la prevalencia de infección.

La introducción de la terapia antirretroviral para los individuos que viven con VIH ha disminuido la mortalidad por causas asociadas a esta infección. Sin embargo, la toxicidad hepática generada por estos medicamentos

podría enmascarar el desarrollo de hepatitis crónica e insuficiencia hepática fulminante producida por el VHE⁷⁷.

Conclusiones

En los últimos años, la infección por VHE ha sido considerada una enfermedad emergente y, particularmente los genotipos 3 y 4, se han asociado con infecciones en individuos inmunosuprimidos, especialmente en receptores de trasplante de órganos sólidos e individuos que viven con el VIH, en quienes se ha reportado progresión a hepatitis crónica o grave con cirrosis y fibrosis hepática.

Factores de riesgo como coinfección con otros virus hepatotrofos y recuentos bajos de células TCD4+ (< a 250 células/mm³) se han asociado con infección crónica en individuos que viven con el VIH. Si bien en recientes años han aumentado los estudios de prevalencia en esta población, la información es escasa en países de América Latina por lo que se requieren estudios que permitan conocer la dinámica de la coinfección VIH/VHE y la prevalencia de la infección por el VHE, además de identificar el genotipo viral que circula en cada región. Estos estudios permitirían generar información para desarrollar estrategias que permitan controlar la transmisión y los factores asociados a la infección, así como el diagnóstico oportuno, para evitar el desarrollo de hepatitis crónica o grave con complicaciones.

Agradecimientos. Al Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI), financiador del proyecto (2017-16191) y a la Universidad de Antioquia como entidad ejecutora.

Referencias bibliográficas

- WHO. Hepatitis E. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>.
- Pavio N, Kooh P, Cadavez V, Gonzales-Barron U, Thébaud A. Risk factors for sporadic hepatitis E infection: a systematic review and meta-analysis. *Microb Risk Anal.* 2021; 17:100129. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2020.100129>
- Smith D B, Simmonds P, Members Of The International Committee On The Taxonomy of Viruses Study Group, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol.* 2014; 95(Pt10): 2223-32. <https://doi.org/10.1099/vir.0.068429-0>
- Sridhar S, Teng J L L, Chiu T-H, Lau S K P, Woo P C Y. Hepatitis E virus genotypes and evolution: emergence of camel hepatitis E variants. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (4): 869. <https://doi.org/10.3390/IJMS18040869>
- Khuroo M S, Khuroo M S, Khuroo N S. Transmission of hepatitis E virus in developing countries. *Viruses.* 2016; 8(9), 253. <https://doi.org/10.3390/v8090253>
- Goel A, Aggarwal R. Advances in hepatitis E-II: Epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 10(9): 1065-74. <https://doi.org/10.1080/17474124.2016.1185365>
- Khuroo M S, Khuroo M S, Khuroo N S. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(31): 7030-45. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.7030>
- Velázquez O, Stetler H C, Avila C, Ornelas G, Alvarez C, Hadler S C, et al. Epidemic Transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA.* 1990;263 (24): 3281-5. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440240071018>
- Huang C C, Nguyen D, Fernandez J, Yun K Y, Fry K E, Bradley D W, et al. Molecular cloning and sequencing of the mexican isolate of hepatitis E virus (HEV). *Virology.* 1992; 191(2): 550-8. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(92\)90230-M](https://doi.org/10.1016/0042-6822(92)90230-M)
- Realpe-Quintero M, Mirazo S, Viera-Segura O, Copado-Villagrana ED, Panduro A, Roman S, et al. Hepatitis E virus genotype 1 and hepatitis A virus dual infection in pediatric patients with a low socioeconomic status from Mexico. *Intervirology.* 2018; 61(3): 105-10. <https://doi.org/10.1159/000492425>
- Viera-Segura O, Realpe-Quintero M, Panduro A, Roman S, Jose-Abrego A, Gonzalez-Aldaco K, et al. First detection of hepatitis E virus genotype 3 as a common infectious agent in patients with chronic liver damage in Mexico. *Ann Hepatol.* 2019;

- 18(4): 571-7. <https://doi.org/10.1016/J.AOHEP.2019.03.005>
- 12.- Alvarado-Esquivel C, Sanchez-Anguiano LF, Hernandez-Tinoco J. Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in general population in rural Durango, Mexico. *Hepat Mon*. 2014; 14(6). <https://doi.org/10.5812/hepatmon.16876>
- 13.- Alvarado-Esquivel C, Gutierrez-Martinez V D, Ramírez-Valles E G, Sifuentes-Alvarez A. Low prevalence of anti-hepatitis E virus IgG antibodies in Tepehuanos in Mexico. *Ann Hepatol*. 2020; 19(2):186-9. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.08.013>
- 14.- López-Santaella T, Álvarez y Muñoz T, Medeiros-Domingo M, Moreno-Espinosa S, Consuelo-Sánchez A, Muñoz-Hernández O, et al. Serological and molecular study of hepatitis E virus in pediatric patients in Mexico. *Ann Hepatol*. 2020; 19(3): 295-301. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.12.004>
- 15.- Alvarado-Esquivel C, Sánchez-Anguiano L F, Hernández-Tinoco J. Hepatitis E virus exposure in pregnant women in rural Durango, Mexico. *Ann Hepatol*. 2014; 13(5): 510-7. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31250-5](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31250-5)
- 16.- García-Hernández M E, Cruz-Rivera M, Sánchez-Betancourt J I, Rico-Chávez O, Vergara-Castañeda A, Trujillo ME, et al. Seroprevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in domestic pigs in Mexico. *BMC Vet Res*. 2017; 13(1): 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1208-z>
- 17.- Merino-Ramos T, Martín-Acebes MA, Casal J, Saiz JC, Loza-Rubio E. Prevalence of hepatitis E Virus (HEV) antibodies in Mexican pigs. *Food Environ Virol*. 2016; 8(2): 156-9. <https://doi.org/10.1007/s12560-016-9231-y>
- 18.- Martínez Wassaf M G, Pisano M B, Barril P A, Elbarcha O C, Pinto M A, Mendes de Oliveira J, et al. First detection of hepatitis E virus in Central Argentina: Environmental and serological survey. *J Clin Virol*. 2014; 61(3): 334-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.016>
- 19.- Kuniholm M H, Purell R H, McQuillan G M, Engle R E, Wasley A, Nelson K E. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Infect Dis*. 2009; 200(1): 48-56. <https://doi.org/10.1086/599319>
- 20.- Sarmiento-Silva R E, Arenas-Huertero F. Hepatitis E in Latin America. *Ann Hepatol*. 2019; 18(4): 541-2. <https://doi.org/10.1016/J.AOHEP.2019.05.004>
- 21.- Remondegui C, Ceballos S, Arce L P, Pintado E, Vidaurre R, Nitschko H, et al. Serologic evidence of the circulation of the hepatitis E virus and the prevalence of antibodies against hepatitis A in an indigenous population in northern Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2021 Oct-Dec; 53(4): 314-24. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2020.10.006>
- 22.- Dell'Amico M C, Cavallo A, Gonzales J L, Bonelli S I, Pieri A, Mantella A, et al. Hepatitis E virus genotype 3 in humans and swine, Bolivia. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(8): 1488-90. <https://doi.org/10.3201/eid1708.100769>
- 23.- Campolmi I, Spinicci M, Mayaregua D R, Barahona H G, Mantella A, Lara Y, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus, hepatitis E virus, and *Helicobacter pylori* in rural communities of the Bolivian Chaco, 2013. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 98(5): 1275-80. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0747>
- 24.- Bartoloni A, Bartalesi F, Roselli M, Mantella A, Arce C C, Paradisi F, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis A and E viruses among rural populations of the Chaco region, south-eastern Bolivia. *Trop Med Int Heal*. 1999; 4(9): 596-601. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1999.00457.x>
- 25.- Passos-Castilho A M, Reinaldo M R, Sena A de, Granato C F H. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. *Brazilian J Infect Dis*. 2017; 21(5): 535-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.05.004>
- 26.- Covarrubias N, Naveas P, Miranda J, Hurtado C, Vera D B, Larrondo M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence in blood donors in a university hospital in Chile. *Rev Chil Infectología*. 2018; 35(4). <https://doi.org/10.3390/v8080211>
- 27.- Duque-Jaramillo A, Restrepo L, Mantilla-Rojas C, Toro M, Olarte J C, Rios-Ocampo A, et al. Frecuencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis E en donantes de sangre del municipio de Yarumal, Antioquia. *Rev Col Gastroenterol*. 2016; 31: 229-34. <https://doi.org/10.22516/25007440.95>
- 28.- Peláez D, Hoyos M C, Rendón J C, Mantilla C, Ospina M C, Cortés-Mancera F, et al. Infección por el virus de la hepatitis E en pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis viral en Colombia. *Biomedica*. 2014; 34(3): 354-65. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.2236>
- 29.- Pelaez D, Martínez-Vargas D, Escalante-Mora M, Palacios-Vivero M, Contreras-Gomez M. Infección simultánea por el virus de la hepatitis E y de otras hepatitis virales en Colombia y su caracterización genotípica. *Biomedica*. 36(2): 69-78. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2957>
- 30.- Gutiérrez-Vergara C C, Rodríguez B, Parra-Suescún J, Correa-Londoño G, López-López L, López-Herrera A, et al. Determinación de anticuerpos totales (IgG/IgM) y específicos (IgM) para el virus de la hepatitis E y detección molecular del virus en heces de humanos con o sin exposición ocupacional a porcinos en 10 municipios de Antioquia. *Iatreia*. 2015; 28(3): 248-58. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v28n3a03>
- 31.- De La Caridad Montalvo Villalba M, Owot J C, Correia B, Bello-Corredor M, Pedroso-Flaquet P, Sario-Frometa S, et al. Hepatitis E virus genotype 3 in humans and swine, Cuba. *Infect Genet Evol*. 2013; 14(1): 335-9. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.12.022>
- 32.- Pujol F H, Favorov M O, Marcato T, Esté J A, Magris M, Liprandi F, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis e virus among urban and rural populations in Venezuela. *J Med Virol*. 1994; 42(3): 234-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890420305>
- 33.- Schielke A, Ibrahim V, Czogiel I, Faber M, Schrader C, Dremsek P, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence in hunters from a district in Central Germany, 2013: a cross-sectional study providing evidence for the benefit of protective gloves during disembowelling of wild boars. *BMC Infect Dis*. 2015; 15(1): 440. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1199-y>
- 34.- Spada E, Pupella S, Pisani G, Bruni R, Chionne P, Madonna E, et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. *Blood Transfus*. 2018; 16(5): 413-21. <https://doi.org/10.2450/2018.0033-18>
- 35.- Mughini-Gras L, Angeloni G, Salata C, Vonesch N, D'Amico W, Campagna G, et al. Hepatitis e virus infection in North Italy: High seroprevalence in swine herds and increased risk for swine workers. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(16): 3375-84. <https://doi.org/10.1017/S0950268817002485>
- 36.- Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, Kopacz A, Liszewski G, Kubicka-Russel D, et al. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion*. 2018; 58(5) 1245-53. <https://doi.org/10.1111/trf.14531>
- 37.- Izopet J, Labrique A B, Basnyat B, Dalton H R, Kmush B, Heaney C D, et al. Hepatitis E virus seroprevalence in three hyperendemic areas: Nepal, Bangladesh and Southwest France. *J Clin Virol*. 2015; 70: 39-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.06.103>
- 38.- Jupattanasin S, Chainuvati S, Chotiayaputta W, Chanmanee T, Supapung O, Charoonruangrit U, et al. A nationwide survey of the seroprevalence of hepatitis E virus infections among blood donors in Thailand. *Viral Immunol*. 2019; 32(7): 302-7. <https://doi.org/10.1089/vim.2018.0146>
- 39.- Khounvisith V, Tritz S, Khenkha L, Phoutana V, Keosengthong A, Pommasichan S, et al. High circulation of hepatitis E virus in pigs and professionals exposed to pigs in Laos. *Zoonoses Public Health*. 2018; 65(8): 1020-6. <https://doi.org/10.1111/zph.12520>
- 40.- Berto A, Pham H A, Thao T T N, Vy N H T, Caddy S L, Hiraide R, et al. Hepatitis E in Southern Vietnam: Seroepidemiology in

- humans and molecular epidemiology in pigs. *Zoonoses Public Health*. 2018; 65(1): 43-50. <https://doi.org/10.1111/zph.12364>
- 41.- Bansal M, Kaur S, Deka D, Singh R, Gill J P S. Seroepidemiology and molecular characterization of hepatitis E virus infection in swine and occupationally exposed workers in Punjab, India. *Zoonoses Public Health*. 2017; 64(8): 662-72. <https://doi.org/10.1111/zph.12363>
- 42.- Nouhin J, Prak S, Madec Y, Barennes H, Weissel R, Hok K, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence, RNA frequency, and genotype among blood donors in Cambodia (Southeast Asia). *Transfusion*. 2016; 56(10): 2597-2601. <https://doi.org/10.1111/trf.13731>
- 43.- Yamada H, Takahashi K, Lim O, Svay S, Chuon C, Hok S, et al. Hepatitis E virus in Cambodia: prevalence among the general population and complete genome sequence of genotype 4. Chauhan A, ed. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0136903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136903>
- 44.- Azman A S, Bouhenia M, Iyer AS, Rumunu J, Laku R L, Wamala J F, et al. High hepatitis E seroprevalence among displaced persons in South Sudan. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(6): 1296-301. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0620>
- 45.- Patel R C, Kamili S, Teshale E. Hepatitis E virus infections in children age 0-15, Uganda outbreak, 2007. *J Clin Virol*. 2015; 73: 112-4. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.001>
- 46.- Taha T E, Rusie L K, Labrique A, Nyirenda M, Soko D, Kamanga M, et al. Seroprevalence for hepatitis E and other viral hepatitis among diverse populations, Malawi. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(7): 1174-82. <https://doi.org/10.3201/eid2107.141748>
- 47.- Korsman S, Hardie D, Kaba M. Hepatitis E virus in patients with acute hepatitis in Cape Town, South Africa, 2011. *South African Med J*. 2019; 109(8): 582-3. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i8.13867>
- 48.- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(1): 116-38. <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>
- 49.- Kenney S P, Meng X J. Hepatitis E virus genome structure and replication strategy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019; 9(1): 1-18. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031724>
- 50.- Yin X, Ambardekar C, Lu Y, Feng Z. Distinct entry mechanisms for nonenveloped and quasi-enveloped hepatitis E viruses. *J Virol*. 2016; 90(8): 4232-42. <https://doi.org/10.1128/jvi.02804-15>
- 51.- Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E pathogenesis. *Viruses*. 2016; 8(8): 212. <https://doi.org/10.3390/v8080212>
- 52.- Pischke S, Hartl J, Pas S D, Lohse A W, Jacobs B C, Van der Eijk A A. Hepatitis E virus: infection beyond the liver? *J Hepatol*. 2017; 66(5): 1082-95. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.016>
- 53.- Feng Z, Lemon S M. Innate immunity to enteric hepatitis viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019; 9(3): 1-17. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033464>
- 54.- Tripathy A S, Das R, Rathod S B, Gurav Y K, Arankalle V A. Peripheral T regulatory cells and cytokines in hepatitis E infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(2): 179-84. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1291-1>
- 55.- Narayanan S, Abutaleb A, Sherman K E, Kottitil S. Clinical features and determinants of chronicity in hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat*. 2019; 26(4): 414-21. <https://doi.org/10.1111/jvh.13059>
- 56.- Kraef C, Schlein C, Hiller J, Westhölter D, Denzer U, Horvatits T, et al. Course of HEV viremia and anti-HEV IgM/IgG response in asymptomatic blood donors. *J Clin Virol*. 2018; 105: 26-30. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2018.05.013>
- 57.- Lhomme S, Legrand-Abravanel F, Kamar N, Izopet J. Screening, diagnosis and risks associated with hepatitis E virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019; 17(6): 403-18. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1613889>
- 58.- Zhao C, Wang Y. Laboratory diagnosis of HEV infection. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 948: 191-209. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0942-0_11/COVER/
- 59.- Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedougé M, Peron JM, Alric L et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol*. 2013; 58(4): 624-8. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2013.10.003>
- 60.- Narayanan S, Abutaleb A, Sherman K E, Kottitil S. Clinical features and determinants of chronicity in hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat*. 2019; 26(4): 414-21. <https://doi.org/10.1111/JVH.13059>
- 61.- van Tong H, Hoan NX, Wang B, Wedemeyer H, Bock C T, Velavan T P. Hepatitis E virus mutations: functional and clinical relevance. *EBioMedicine*. 2016; 11: 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.039>
- 62.- Agrawal M, Ruchi K, Ashish B, Pallab S. A study of seroprevalence and co-infection of hepatitis A and hepatitis E viruses in sporadic cases in an endemic area. *J Med Sci Health*. 2016; 02(03): 1-5. <https://doi.org/10.46347/JMSH.2016.V02I03.001>
- 63.- Joon A, Rao P, Shenoy S M, Baliga S. Prevalence of hepatitis A virus (HAV) and hepatitis E virus (HEV) in the patients presenting with acute viral hepatitis. *Indian J Med Microbiol*. 2015; 33: S102-S105. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.150908>
- 64.- Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Clinical manifestations, pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infections. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 331. 1-25. <https://doi.org/10.3390/jcm9020331>
- 65.- Pérez-Gracia M T, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol*. 2017; 27(3). <https://doi.org/10.1002/rmv.1929>
- 66.- Kamar N, Pischke S. Acute and persistent hepatitis E virus genotype 3 and 4 infection: clinical features, pathogenesis, and treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019; 9(7). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A031872>
- 67.- Patra S, Kumar A, Trivedi S S, Puri M, Sarin S K. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med*. 2007; 147(1): 28-33. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00005>
- 68.- Behrendt P, Steinmann E, Manns M P, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol*. 2014; 61(6): 1418-29. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.047>
- 69.- Aggarwal A, Perumpail R B, Tummala S, Ahmed A. Hepatitis E virus infection in the liver transplant recipients: clinical presentation and management. *World J Hepatol*. 2016; 8(2): 117-22. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i2.117>
- 70.- de Oliveira J M N S, Freitas N R, Teles S A, Bottino F O, Lemos A S, de Oliveira J M, et al. Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. *Int J Infect Dis*. 2018; 69: 41-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.01.032>
- 71.- Choi M, Hofmann J, Köhler A, Wang B, Bock C T, Schott E, et al. Prevalence and clinical correlates of chronic hepatitis E infection in German renal transplant recipients with elevated liver enzymes. *Transplant Direct*. 2018; 4(2): p-e341. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000758>
- 72.- Cruz S, Campos C, Timóteo M, Tavares A, José Nascimento M S, Medeiros R, et al. Hepatitis E virus in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review. *J Clin Virol*. 2019; 119: 31-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.08.002>
- 73.- Donnelly M C, Scobie L, Crossan C L, Dalton H, Hayes P C, Simpson K J. Review article: hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(2): 126-41. <https://doi.org/10.1111/apt.14109>
- 74.- Huzly D, Umhau M, Bettinger D, Cathomen T, Emmerich F, Hasselblatt P, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Eurosurveillance*. 2014; 19(21). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.21.20812>

- 75.- 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; 20(11): 1914-7. <https://doi.org/10.3201/eid2011.140516>
- 76.- Borkent-Raven B A, Janssen M P, Van Der Poel C L, Bonsel G J, Van Hout B A. Cost-effectiveness of additional blood screening tests in the Netherlands. *Transfusion*. 2012; 52(3): 478-88. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03319.x>
- 77.- Hewitt P E, Ijaz S, Brailsford S R, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in Southeast England. *Lancet*. 2014; 384(9956): 1766-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61034-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61034-5)
- 78.- Marion O, Abravanel F, Del Bello A, Esposito L, Lhomme S, Puissant-Lubrano B, et al. Hepatitis E virus-associated cryoglobulinemia in solid-organ-transplant recipients. *Liver Int*. 2018; 38(12): 2178-89. <https://doi.org/10.1111/liv.13894>
- 79.- Geng Y, Zhang H, Huang W, J Harrison T, Geng K, Li Z, Wang Y. Persistent hepatitis E virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Hepat Mon*. 2014; 14(1): e15618. <https://doi.org/10.5812/HEPATMON.15618>
- 80.- Lee G H, Tan B H, Teo E C, Lim S G, Dan Y Y, Wee A, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology*. 2016; 150(2): 355-7.e3. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2015.10.048>
- 81.- Sanchez-Martinez A, Perdomo-Celis F, Acevedo-Saenz L, Rugeles MT, Velilla PA. Cytotoxic CD4+ T-cells during HIV infection: Targets or weapons? *J Clin Virol*. 2019; 119: 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.08.004>
- 82.- Huerta L, Anaya-Covarrubias J Y, Fierro N A. Human immunodeficiency virus and the liver: the impact of coinfection with hepatotropic viruses. *Ann Hepatol*. 2019; 18(2): 285-6. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.03.002>
- 83.- Debes J D, Pisano M B, Lotto M, Re V. Hepatitis E virus infection in the HIV-positive patient. *J Clin Virol*. 2016; 80: 102-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.05.006>
- 84.- Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015; 39(1): 20-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.07.005>
- 85.- Ahmed A, Ali I A, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of hepatitis E virus: recent advances in its diagnosis and management. *Int J Hepatol*. 2015; ID 872431 <https://doi.org/10.1155/2015/872431>
- 86.- Rivero-Juarez A, Lopez-Lopez P, Frias M, Rivero A. Hepatitis E infection in HIV-infected patients. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1425. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01425>
- 87.- Fainboim H, González J, Fassio E, Martínez A, Otegui L, Eposito M, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat*. 1999; 6(1): 53-7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.1999.t01-1-6120135.x>
- 88.- Ferreira A C, Gomes-Gouvêa M S, Lisboa-Neto G, Mendes-Correa M C J, Picone C M, Salles N A, et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. *Arch Virol*. 2018; 163(1): 43-9. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3562-3>
- 89.- Sherman K E, Terrault N, Barin B, Rouster S D, Shata M T. Hepatitis E infection in HIV-infected liver and kidney transplant candidates. *J Viral Hepat*. 2014; 21(8): e74-e77. <https://doi.org/10.1111/jvh.12233>
- 90.- Scotto G, Grisorio B, Filippini P, Ferrara S, Massa S, Bulla F, et al. Hepatitis E virus co-infection in HIV-infected patients in Foggia and Naples in Southern Italy. *Infect Dis (Auckl)*. 2015; 47(10): 707-13. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1049658>
- 91.- Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med*. 2012; 13(1): 83-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2011.00942>
- 92.- Politou M, Boti S, Androutsakos T, Valsami S, Pittaras T, Kapsimali V. Seroprevalence of hepatitis E in HIV infected patients in Greece. *J Med Virol*. 2015; 87(9): 1517-20. <https://doi.org/10.1002/jmv.24214>
- 93.- Hassing R J, van der Eijk A A, Lopes V B, Snijdewind I J, de Man R A, Pas S D, et al. Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands. *J Clin Virol*. 2014; 60(4): 408-10. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.05.009>
- 94.- Mateos-Lindemann M L, Diez-Aguilar M, Galdamez A L G, Galán J C, Moreno A, Pérez-Gracia M T. Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. *J Med Virol*. 2014; 86(1):71-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.23804>
- 95.- Jardi R, Crespo M, Homs M, van den Eynde E, Girones R, Rodriguez-Manzano J, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Med*. 2012; 13(6): 379-83. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2011.00985.x>
- 96.- Rapicetta M, Monarca R, Kondili LA, Chionne P, Madonna E, Madeddu G, et al. Hepatitis E virus and hepatitis A virus exposures in an apparently healthy high-risk population in Italy. *Infection*. 2013; 41(1): 69-76. <https://doi.org/10.1007/s15010-012-0385-8>
- 97.- Kaba M, Richet H, Ravaux I, Moreau J, Poizot-Martin I, Motte A, et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol*. 2011; 83(10): 1704-16. <https://doi.org/10.1002/jmv.22177>
- 98.- Nouhin J, Barennes H, Madec Y, Prak S, Hou S V, Kerleguer A, et al. Low frequency of acute hepatitis E virus (HEV) infections but high past HEV exposure in subjects from Cambodia with mild liver enzyme elevations, unexplained fever or immunodeficiency due to HIV-1 infection. *J Clin Virol*. 2015; 71: 22-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.07.304>
- 99.- Junaid S A, Agina S E, Abubakar K A. Epidemiology and associated risk factors of hepatitis E virus infection in Plateau State, Nigeria. *Virol Res Treat*. 2014; 5: 15-26. <https://doi.org/10.4137/VRT.S15422>
- 100.- Feldt T, Sarfo F S, Zoufaly A, Phillips R O, Buchard G, Lunzen E V, et al. Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. *J Clin Virol*. 2013; 58(1): 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.05.004>