

***Prevalencia del virus de la  
hepatitis E  
en pacientes infectados por VIH***

Loreto Martínez-Dueñas López-Marín

Directores: Antonio Rivero Román; Antonio Rivero Juárez

TITULO: *PREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS E EN PACIENTES  
INFECTADOS POR VIH*

AUTOR: *Loreto Martínez-Dueñas López-Marín*

---

© Edita: UCOPress. 2016  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---



**TÍTULO DE LA TESIS: Prevalencia del virus de la Hepatitis E en pacientes infectados por el VIH**

**DOCTORANDO/A: Loreto Martínez Dueñas López Marín**

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

**D. ANTONIO RIVERO ROMAN**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga, Profesor Titular de Medicina, Jefe de Sección de la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, e Investigador Principal del grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

**D. ANTONIO RIVERO JUAREZ**, Doctor en Biomedicina por la Universidad de Córdoba, y responsable del Laboratorio de virología del grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

El presente proyecto de Tesis Doctoral versa sobre la epidemiología del virus de la Hepatitis E en pacientes infectados por el VIH. Dada la originalidad y su trascendencia clínica, los resultados parciales han sido comunicados en congresos nacionales (SAEI, SEIMC, GeHEP, GESIDA) e internacionales (CROI) y los resultados finales han dado lugar a 2 publicaciones en *Journal of Infection*, revista situada en el primer cuartil de enfermedades infecciosas con un factor de impacto de 4,441 puntos (impacto final del proyecto de Tesis Doctoral de 8,882 puntos). Por todo ello, consideramos que el presente proyecto de Tesis Doctoral reúne los méritos de calidad suficientes para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Córdoba.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 12 de Mayo de 2016

Firma del/de los director/es

Fdo.: Antonio Rivero Román

Fdo.: Antonio Rivero Juárez

***Prevalencia del virus de la  
hepatitis E en  
pacientes infectados por VIH***

Loreto Martínez-Dueñas López-Marín

Directores: Antonio Rivero Román; Antonio Rivero Juárez

## ÍNDICE

GLOSARIO DE TÉRMINOS UTILIZADOS.....	5
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	9
1. Virus de la Hepatitis E e historia natural de la infección. ....	9
2. Mecanismos de transmisión.....	10
3. Sintomatología.....	11
4. Diagnóstico.....	12
5. Tratamiento.....	15
6. Vacunación.....	19
7. Vigilancia epidemiológica en el Sistema Nacional Sanitario.....	19
8. Estimación de la magnitud del problema.....	20
8.1. Magnitud de la enfermedad en ganadería y alimentos de consumo humano.....	21
8.2. Magnitud del VHE en donantes de sangre.....	22
8.3. Magnitud de la enfermedad en pacientes trasplantados.....	23
8.4. Magnitud de la enfermedad en pacientes infectados por el VIH...23	
II. HIPÓTESIS.....	29
III. OBJETIVOS.....	30
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
1. Diseño del estudio.....	31
2. Sujetos del estudio.....	31
3. Variables e instrumentos de medida.....	31
4. Determinación de las variables.....	33
5. Análisis estadístico.....	38
6. Aspectos éticos del estudio.....	40
V. RESULTADOS.....	42
1. Población de estudio.....	42
2. Seroprevalencia del VHE en el total de la población.....	43
3. Identificación de factores asociados con seropositividad al VHE. Análisis univariante.....	44

4. Determinación de infecciones activas del VHE.....	48
5. Evaluación de la infección por el VHE en pacientes inmunodeprimidos..	53
VI. DISCUSIÓN.....	56
VII. CONCLUSIONES.....	64
VIII. REFERENCIAS.....	65
ANEXO I.Publicaciones presentadas como mérito para la defensa de la tesis doctoral (Indicios de calidad).....	71
ANEXO II. Otras publicaciones derivadas del trabajo del doctorando.....	72
ANEXO III. Comunicaciones presentadas en Congresos Internacionales derivadas del trabajo del doctorando.....	73
ANEXO IV. Comunicaciones presentadas en Congresos Nacionales derivadas del trabajo del doctorando.....	74

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS UTILIZADOS**

3TC: Lamivudina

ADVP: Adicción a drogas por vía parenteral

ALT: Alanina aminotransferasa

ARN: Ácido ribonucleico

AST: Aspartato aminotransferasa

ATV: Atazanavir

CAP: Parámetro de Atenuación Controlada

CDC: Clasificación en base las recomendaciones del Center for Disease Control and Prevention

DRV: Darunavir

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

ETV: Etravirina

FDA: Food and Drug Administration

FTC: Emtricitabina

GGT: Gamma Glutamyltransferasa

HDL: Lipoproteína de alta densidad

IFN-Peg: Interferón Alfa Pegilado

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

KPa: Kilopascales

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LPV: Lopinavir

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

RAL: Raltegravir

RBV: Ribavirina

RNA: Ribonucleic Acid

RT-PCR: PCR en tiempo real

RTV: Ritonavir

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

TAR: Tratamiento Antirretroviral

TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Alta Actividad

TDF: Tenofovir

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VHE: Virus de la Hepatitis B

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Resultados de los principales estudios sobre el tratamiento de la infección crónica por VHE.....	16
Tabla 2: Principales resultados de los estudios de seroprevalencia del VHE en pacientes infectados por el VIH.....	25
Tabla 3: Características epidemiológicas y clínicas de la población a estudio.....	42
Tabla 4: Análisis univariante de variables asociadas a la seropositividad frente al VHE.....	44
Tabla 5: Análisis multivariante de factores asociados a seropositividad frente a VHE.....	48
Tabla 6: Característica de los pacientes con viremia del VHE detectable en plasma en el momento basal del estudio y seis meses después.....	50
Tabla 7: Características generales de los pacientes con un recuento de CD4+ total inferior a 200 células/mL.....	53
Tabla 8: Seroprevalencia del VHE según recuento de CD4+ en pacientes con un recuento de CD4+ inferior a 200 células/mL.....	54

## ÍNDICE DE FIGURAS

7. Figura 1: Algoritmo diagnóstico de la infección por el VHE aplicada en el estudio.....34
8. Figura 2: Seroprevalencia del VHE según edad.....46
9. Figura 3: Seroprevalencia del VHE en pacientes infectados por el VIH según recuento de linfocitos CD4+ .....47

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **1. Virus de la hepatitis E e historia natural de la infección**

La hepatitis E es una enfermedad infecciosa causada por un virus RNA+ perteneciente a la familia *Hepeviridae* (género *OrthoHepevirus*). Se conocen cuatro especies (A-D) que afectan a un amplio número de especies de mamíferos y aves. Las especies con capacidad infectiva al ser humano se han englobado dentro del género *Orthohepevirus A*, a su vez divididos en cuatro genotipos (genotipos 1-4)[1, 2]. Los genotipos 1 y 2 afectan exclusivamente a los humanos, asociados principalmente a brotes epidémicos en países de Asia, África y Suramérica[1, 2]. Los genotipos 3 y 4 han sido detectados tanto en humanos como en un amplio rango de mamíferos de vida libre y otros destinados al consumo humano, causando brotes de hepatitis agudas en países desarrollados[3, 4]. Generalmente, la infección por VHE cursa de forma aguda con síntomas inespecíficos (síntomatología digestiva, neurológica y renal) eliminado el virus de forma espontánea sin necesidad de tratamiento alguno[5]. Existen ciertas situaciones que pueden cambiar pronóstico de la enfermedad, sobretodo acompañado de un aumento de la mortalidad. Este es el caso de mujeres embarazadas y pacientes con una hepatopatía previamente establecida[6, 7]. Además, los genotipos 3 y 4 pueden cursar de forma crónica en pacientes con inmunodepresión severa, tales como pacientes infectados por el VIH[8], trasplantados [9]y pacientes oncológicos[10].

### **2. Mecanismos de transmisión**

El virus de la hepatitis E se transmite principalmente por vía feco-oral (persona o animal) y por la ingestión de agua y alimentos contaminados[1, 2]. Así se ha vinculado la transmisión con:

- Contacto directo con personas infectadas[11, 12]
- Consumo de agua contaminada en países en vías de desarrollo[11, 12]
- Consumo de carne de cerdo poco cocinada[13, 14]
- Consumo de carne poco cocinada de especies cinegéticas[13, 14]
- Consumo de moluscos crudos[13, 14]
- Transfusiones de sangre, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos de donantes infectados, al no estar incluido en el panel de cribaje de enfermedades de donantes[15, 16].

Sólo la transmisión por consumo de alimentos procedentes de especies cinegéticas y el contacto persona-persona (sin conocerse el mecanismo exacto de transmisión) han sido confirmadas. Por lo tanto, el resto de potenciales vías de transmisión se engloban un marco teórico no confirmado hasta la fecha. Además, se desconoce si el VHE puede transmitirse por vía sexual, vía vertical, así como las prácticas de riesgo en el ámbito familiar. Todo ello imposibilita el establecimiento de grupos de población con mayor riesgo de infección por el VHE así como el empleo de medidas preventivas.

### ***3. Sintomatología***

El periodo de incubación es desconocido, siendo estimado en 15-30 días[17]. El curso de la infección por el VHE tiene un importante componente geográfico, condicionado sobretudo por el genotipo causante de la infección.

Generalmente, la infección por el VHE cursa de forma aguda con fiebre, náuseas, dolor abdominal, anorexia, malasia y hepatomegalia. La aparición de ictericia es variable dependiendo de la serie consultada, estableciéndose en un 40% de los casos[5]. La mortalidad por infección aguda del VHE es desconocida, sin embargo se han establecido dos grupos con una mayor mortalidad atribuible. El primer grupo está establecido por mujeres embarazadas, con una mortalidad atribuible del 20-25%, sobretudo durante el tercer trimestre del embarazo[6, 7]. Estudios realizados durante los últimos brotes epidémicos por VHE en Bangladesh han establecido una mortalidad de 1.000 mujeres embarazadas/año. Este hecho no ha sido establecido en países desarrollados[7]. En segundo lugar, se ha descrito que los pacientes con una enfermedad hepática previamente establecida suponen un grupo de peor pronóstico, debido a que la infección por VHE acelera la progresión de la enfermedad hepática asociándose a descompensación en pacientes con cirrosis hepática establecida[18]. La mortalidad a los 12 meses en una cohorte de pacientes cirróticos con infección aguda por el VHE fue del 70%[19].

Además, se han descrito diferentes cuadros extrahepáticos en pacientes con hepatitis E aguda. Entre ellas cabe destacar alteraciones neurológicas (síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia neurálgica, mielitis aguda, meningoencefalitis y parálisis facial de Bell), daño renal (glomerulonefritis membranosa proliferativa), pancreatitis aguda y alteraciones hematológicas (trombocitopenia y anemia aplásica)[20].

En pacientes inmunodeprimidos, como pacientes infectados por el VIH (generalmente con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100 células/mL), pacientes trasplantados, pacientes oncológicos, y otros pacientes en tratamiento inmunosupresor, la infección por VHE puede evolucionar a formas crónicas[21, 22].

Esta tendencia a la cronicidad sólo ha sido testada en genotipos 3 y 4, y está caracterizada por una progresión de la fibrosis hepática acompañada de manifestaciones neurológicas[18].

#### ***4. Diagnóstico***

Dado que el cribaje rutinario de la infección por el VHE no está incluido dentro del Sistema Sanitario, así como por su curso sintomatológico inespecífico (generalmente mal diagnosticada como hepatotoxicidad por fármacos), frecuentemente pasa desapercibida, dificultando su diagnóstico y, por lo tanto, el conocimiento de su incidencia. En cuanto a personas que desarrollan infección crónica, ésta

puede permanecer sin diagnóstico incluso cuando se haya producido un grave daño hepático.

El diagnóstico de anticuerpos frente al VHE mediante test serológico supone el primer paso en el diagnóstico de la infección. La detección de anticuerpos IgM suele ser indicativo de infección aguda, y la detección de anticuerpos IgG es indicativo de exposición al virus (tanto reciente como remota)[23]. La combinación de IgA e IgM suele tener un mayor valor predictivo para indicar infección reciente del VHE que la utilización de IgM por sí sola[24]. Sin embargo, las infecciones por genotipo 3 no producen IgA, aspecto que limita su uso en países desarrollados donde este genotipo es predominante. Existen diferentes tipos de ensayos para detectar anticuerpos en plasma o suero, que detectan anticuerpos frente a antígenos de la cápsida (ORF2) y ocasionalmente de la ORF3. Los kits comerciales disponibles actualmente presentan una sensibilidad/especificidad muy variable en la detección de anticuerpos IgG e IgM frente al VHE[25, 26]. Estudios comparativos entre diferentes kits comerciales han descrito que esta **variabilidad** puede suponer una **variabilidad** en la seroprevalencia de hasta el 15-20%[18]. Por lo tanto, no existe una prueba estándar para su detección aprobada por la *Food and Drugs Administration* (FDA, Estados Unidos).

En caso de detección de anticuerpos frente al VHE hay que realizar una determinación de RNA viral (PCR) para detectar si hay viremia y

clasificar la infección como activa o no, lo que condicionará el posterior manejo del paciente. Al igual que ocurre con las técnicas serológicas, no existe una prueba estándar de realización de PCR para la detección de la viremia del VHE. Sin embargo, está aceptado que la detección del VHE se debe realizar mediante la amplificación de la región ORF3 del virus; región constante entre todos los genotipos y subtipos virales. En cambio, si está establecido un estándar de cuantificación por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este estándar (referencia 6329/10) presenta una carga viral fija de 250.000 UI/mL[27]

La determinación de ARN del virus en personas con serología negativa frente al VHE, sobretodo aquellas inmunodeprimidas, no está bien establecida[8]. Por ello, el desconocimiento de la patogenia de la enfermedad y la variabilidad entre los diferentes test serológicos justificarían la realización de una PCR frente al VHE en esta población de pacientes independientemente de la titulación de anticuerpos. Además, en caso de sospecha de infección por el VHE debería realizarse una segunda determinación serológica ante la posibilidad de encontrarse en el periodo ventana de la infección (estimado en 15-30 días)[28].

La importancia del genotipo viral no ha sido establecida hasta la fecha, y su implicación en el manejo clínico es limitado. Sin embargo, el conocimiento del genotipo viral puede dar una valiosa información epidemiológica con el fin de establecer medidas preventivas, sobretodo

ante la aparición de brotes esporádicos. Para la determinación del genotipo está indicado la secuenciación de una región de unos 340 pares de bases (5990 pb-6230 pb) de la región ORF2, donde se encuentra una región variable entre genotipos y subtipos virales[29, 30].

## ***5. Tratamiento***

Debido a su carácter autolimitante, actualmente no existe tratamiento específico frente a la infección aguda del VHE. El tratamiento indicado durante una hepatitis aguda por VHE es el tratamiento de los síntomas.

El tratamiento de la infección crónica es necesario sobretodo en pacientes trasplantados. Existen dos pautas de tratamiento recomendadas, sin evidencias de ensayos clínicos aleatorizados, con unas tasas de supresión viral superiores al 80%. Estas pautas consisten en la administración de ribavirina en monoterapia (600-1000 mg/día) durante 3 meses o la administración de interferón pegilado más ribavirina durante un tiempo variable de 3-12 meses. Sólo el tratamiento con interferón pegilado más ribavirina ha demostrado el mantenimiento de la carga viral de VHE hasta 12 meses tras finalizar el tratamiento. Los principales resultados de estudios de tratamiento de la infección crónica por el VHE se muestran en la [Tabla 1](#).

**Tabla 1.** Resultados de los principales estudios sobre el tratamiento de la infección crónica por VHE.

<b>Grupo de pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Resultados</b>	<b>Ref</b>
3 pacientes trasplantados	IFN-Peg $\alpha$ 2a (135 $\mu$ g, 12 semanas)	2 pacientes aclaramiento 1 paciente con recaída	[31]
1 paciente inmunodeprimido	IFN-Peg $\alpha$ 2b (1 $\mu$ g/Kg, 12 semanas)	Aclaramiento	[32]
2 pacientes trasplantados	IFN-Peg $\alpha$ 2b (1,5 $\mu$ g/Kg, 48 y 16 semanas)	1 paciente aclaramiento 1 paciente no respuesta	[33]
1 paciente VIH	IFN-Peg $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g, 24 semanas)	Aclaramiento	[34]
1 paciente inmunodeprimido	RBV (600 mg/día 12 semanas)	Aclaramiento	[35]
7 pacientes trasplantados	RBV (600 mg/día, 20 semanas)	6 pacientes aclaramiento 1 paciente con recaída	Wedemeyer, (sin publicar)
9 pacientes inmunodeprimidos	RBV (600 mg/día 12 semanas)	9 pacientes aclaramiento	[36]
2 pacientes inmunodeprimidos	RBV (600mg/día 12 semanas) RBV (800mg/día 12 semanas)	2 pacientes aclaramiento	[36]
2 pacientes VIH	RBV (1200 mg 24 semanas) RBV (1000 mg 24 semanas)	2 pacientes aclaramiento	[37]
6 pacientes trasplantados	RBV (400-800mg/día 12 semanas)	4 pacientes aclaramiento 2 pacientes recaída	[38]
1 paciente VIH	IFN-Peg $\alpha$ 2a (135 $\mu$ g, 24 semanas) RBV 1000-500mg/día (12 semanas)	No respuesta	[39]

59 pacientes trasplantados	RBV (600 mg/día ≤ 3 meses) RBV (600 mg/día > 3 meses)	46 pacientes aclaramiento 10 pacientes recaída	[9]
----------------------------	--	---	-----

## **6. Vacunación**

Actualmente está disponible una vacuna preventiva que ha demostrado una alta eficacia (>99%) en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo en los que se incluyeron más de 100.000 individuos[40]. Esta vacuna elaborada por *Xiamen Innovax Biotech (Hecolin®)* ha demostrado el mantenimiento de la eficacia frente al placebo durante un tiempo de seguimiento de 55 meses. Por ello, actualmente en China está recomendada la administración de esta vacuna en personas inmunocompetentes mayores a 13 años. La OMS no recomienda la vacunación de otras poblaciones debido al relativo bajo riesgo de infección en personas de otros continentes diferentes al Asiático así como por la aparente falta de protección frente a otros genotipos virales. Sin embargo, se contempla la vacunación de viajeros (no niños y solo en personas inmunocompetentes) a zonas endémicas de la enfermedad.

## **7. Vigilancia epidemiológica en el Sistema Nacional Sanitario**

La infección por el VHE no está incluida en el listado de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDOs), por lo tanto no existe un registro de casuística de la enfermedad. Solo en el *Public Health of England (PHE)* la hepatitis E está indicada como EDO dentro de la categoría de enfermedades transmitidas por animales. La enfermedad se puede declarar como infección aguda o como infección crónica, mediante

el empleo de un cuestionario específico. En su último informe del 2013, la hepatitis E fue la principal enfermedad de origen animal en número de casos.

### ***8. Estimación de la magnitud del problema***

La infección por el VHE es un problema que afecta a más de 20 millones de personas al año según los datos actualizados de la OMS. De ellos, se producen más de 3 millones de casos agudos sintomáticos y más de 58.600 defunciones al año. En países con brotes epidémicos, se estima que la tasa de mortalidad atribuible al VHE en mujeres embarazadas es superior a 1.000 mujeres embarazadas/año, con una tasa de interrupciones del embarazo superior a 3.000 abortos/año[7]. En países Europeos se desconoce el impacto en la mortalidad de esta enfermedad.

Las seroprevalencia global está estimada entre el 30%-80%, dependiendo de la zona geográfica, siendo los países con mayor seroprevalencia aquellos de Asia Meridional y Central, debido al carácter epidémico de esta enfermedad en estos países[41-43]. Los estudios realizados muestran una prevalencia inferior en EEUU (21%) y en Europa (20%)[44-46]. En el Reino Unido la infección por VHE fue la enfermedad de origen animal con mayor casuística tal como se recoge en el último informe del año 2013[47].

### *8.1. Magnitud de la enfermedad en ganadería y alimentos de consumo humano*

La seroprevalencia de IgG anti-VHE identificada en ganaderías de ganado porcino de la Unión Europea es alta. En Bélgica la prevalencia es del 73%, 63% en Francia 53% en Holanda, 61,6% en Estonia, 27% en Irlanda, 12,5% en Suiza, 65% en Alemania, 29,5% en Croacia y del 75% en España[4, 48-55]. Esta elevada prevalencia se traduce además en una elevada tasa de detección del virus en los animales, con una media del 30% de los animales (tasa en España del 39%)[48]. Además, la prevalencia de VHE en alimentos de consumo derivados del cerdo está estimada en el 6%, sobretodo en chuletas y salchichas[56] .

Animales domésticos destinados al consumo (ganado caprino, ovino y bovino) han sido identificados como reservorio del VHE, sin haberse estimado la prevalencia y la presencia de virus en alimentos derivados. Otros animales como el conejo y la gallina son capaces de mantener la enfermedad, pero no se ha evidenciado la capacidad infectiva al ser humano.

Estudios realizados en animales domésticos de compañía han demostrado la capacidad del VHE de infectar a perros, gatos y roedores, identificándose el tener mascota como un factor de riesgo para la infección por el VHE. Sin embargo, la prevalencia observada en estos animales es baja.

Los animales de vida libre suponen un importante reservorio del VHE. Se han identificado como principales reservorios del virus el jabalí, ciervo, gamo, corzo y alce[57, 58]. Estos animales presentan una prevalencia de VHE superior a la observada en animales domésticos. El primer brote epidémico de VHE por consumo de carne se evidenció en Japón tras consumo de carne de ciervo[14].

Otros alimentos de consumo crudo como almejas y mejillones han sido identificados como reservorios del VHE. En Italia se ha estimado una prevalencia del 8,9% en mejillones[59], similar a la encontrada en España. Estudios realizados en otros países como Dinamarca o Francia no han encontrado ARN del virus en almejas[60, 61]. El papel que juegan las aguas contaminadas en el mantenimiento de los reservorios marinos no ha sido establecido y puede condicionar los diferentes hallazgos entre países.

### *8.2. Magnitud del VHE en donantes de sangre*

Estudios realizados en donantes de sangre en diferentes países desarrollados durante los años 1999-2013, muestran una seroprevalencia de IgG anti-VHE del 5,99% en Australia[62], 4,7% en Escocia[63], 14,7% en el Sur de Estados Unidos, 20,8% en el Noroeste de Estados Unidos, 26,6% en el Medioeste de Estados Unidos, 25% en el Oeste de Estados Unidos[64], 34,4% en Alemania[65], y del 52,2% en el Sur de Francia[66]. Esta elevada prevalencia ha planteado la instauración del cribado universal

en donantes de sangre. Sin embargo, se desconoce la tasa de transmisión de la infección por transfusión de sangre o uso de hemoderivados.

### *8.3. Magnitud de la enfermedad en pacientes trasplantados*

La seroprevalencia de IgG anti-VHE en pacientes trasplantados en Europa es variable. En Francia se ha estimado en el 12,7%[67], en Holanda en el 2%[68], en Alemania en el 2,9%[69] y en España en el 2,1%[70]. La incidencia estimada en Francia es de 3,2 casos por cada 100 trasplantes/año[67]. Estudios han demostrado que la tasa de cronificación de la infección aguda por el VHE en esta población puede ser superior del 60%[71], asociándose el uso prolongado de inmunosupresores (principalmente Tacrolimus) como un factor de riesgo de desarrollo de enfermedad crónica[9]. Además, en pacientes seropositivos previamente al trasplante una reinfección en el momento del trasplante puede producir cronificación de la enfermedad[72]. Sin embargo, al desconocerse la patogenia de la enfermedad, no se puede establecer si el virus puede permanecer en reservorios y, tras una inmunodepresión severa, reactivarse y producir una infección crónica.

### *8.4. Magnitud de la enfermedad en pacientes infectados por el VIH*

La prevalencia del VHE es similar a la observada en la población general, sin embargo no existen estudios comparativos. La incidencia anual

de la infección por VHE en España es desconocida. Hasta la fecha son pocos los casos de infección crónica por VHE reportados. Por ello, la tasa de cronificación en pacientes infectados por el VIH es desconocida.

Varios estudios realizados en diferentes países han evaluado la seroprevalencia del VHE en pacientes infectados por VIH. Los principales resultados de estos estudios se muestran en la [Tabla 2](#).

**Tabla 2.** Principales resultados de los estudios de seroprevalencia del VHE en pacientes infectados por el VIH.

Re f.	N	País	Ensayos	VHE Ac+. N (%)	VHE RNA+, N (%)	Infección Crónica VHE
[7 3]	2 6 1	France	EIA anti-HEV IgG <sup>1</sup> and IgM <sup>2</sup>	IgG = 4 (1.5%) IgM = 0	0	None
[7 4]	2 3 8	Spain (Northeaster n)	EIA anti-HEV IgG <sup>3</sup> and IgM <sup>3</sup>	IgG = 22 (9%) IgM = 0	3 (1.2%)	Unknown
[7 5]	1 0 7	Spain (Northeaster n)	EIA anti-HEV IgG <sup>3</sup>	IgG = 7 (6.5%)	Unknown	Unknown
[7 6]	3 1	Zambia	EIA anti-HEV IgG <sup>5</sup> and IgM <sup>5</sup>	IgG = 22 (70.9%) IgM = 0	Unknown	Unknown
[7 7]	7 9 1	Ghana and Cameroon	EIA anti-HEV IgG <sup>6</sup> and IgM <sup>6</sup>	IgG = 225 (28.4%) IgM = 3 (0.3%)	0	None

[7 8]	2 4 2	France (South and North)	EIA anti-HEV IgG <sup>7</sup> and IgM <sup>7</sup>	IgG = 15 (6.2%) IgM = 3 (1.2%)	2 (0.8%)	None
[7 9]	1 8 4	France (South- eastern)	EIA anti-HEV IgG <sup>8</sup> and IgM <sup>8</sup>	IgG = 8 (4.4%) IgM = 3 (1.6%)	1 (0.5%)	1
[8 0]	1 3 8	England (Southwest)	EIA anti-HEV IgG <sup>6</sup> and IgM <sup>6</sup>	IgG = 13 (9.4%) IgM = 1 (0.7%)	0	None
[8 1]	1 9 4	USA (military care)	EIA anti-HEV IgG <sup>9</sup> and IgM <sup>9</sup>	IgG/IgM = 13 (6.7%)	1	None
[8 2]	7 3 5	Switzerland	EIA anti-HEV IgG <sup>10</sup> and IgM <sup>2</sup>	IgG = 19 (2.6%) IgM = 1 (0.1%)	1	2
[8 3]	8 9 5	South Spain	EIA anti-HEV IgG and IgM	IgG = 188 (21.1%) IgM = 3 (0.03%)	5	None

[8	6	South Spain	EIA anti-HEV	IgG = 159	1	1
4]	1		IgG	(26%)		
	3					

[1	2	Greece	EIA anti-HEV	IgG = 18	Unknown	Unknown
9]	4		IgG	(7.3%)		
	3					

Legend: Reference (Ref); number of cases (N); Hepatitis E virus (HEV); Antibodies (Ab); United State of America (USA).

1. IgG HEV MP diagnostic, Abbott, France.
2. EIAgen HEV IgM, Adaltis, Paris, France.
3. BioELISA HEV IgG and IgM 3.0; Biokit, Barcelona, Spain.
4. ELISA anti-HEV IgG and IgM, Fortress Diagnostics Ltd, Northern Ireland.
5. Wantai HEV-IgG and IgM ELISA\_; Beijing Wantai Biological Pharmacy Interprise<sup>a</sup> LTD, Beijing, China.
6. EIAgen HEV IgG, IgM, Adaltis, Montreal, Canada.
7. EIAgen HEV IgG, IgM, Adaltis, Rome, Italy.
8. ELISA HEV IgG and IgM, Diagnostic System, Nizhniy Novgorod, Russia.
9. EIAgen HEV IgG, Adaltis, Paris, France.

Los resultados derivados muestran una seroprevalencia muy variable, posiblemente influenciada por la región geográfica así como la técnica serológica empleada. Estos estudios presentan algunas limitaciones metodológicas, tales como diseños retrospectivos, no empleo de técnicas confirmatorias, o inclusión de un número de pacientes bajo, que limitan el impacto que la infección por el VHE puede tener en pacientes infectados por el VIH. Además, como se ha comentado anteriormente, dadas las características inmunológicas de los pacientes infectados por el VIH, las técnicas de cribado empleadas en población general podrían no ser aplicables.

Dada la alta prevalencia del VHE así como su tendencia a la cronicidad en pacientes inmunodeprimidos, la infección por el VHE puede suponer un importante problema sanitario en el paciente infectado por el VIH. Por ello, evaluar la prevalencia y la tasa de cronificación de la infección por el VHE en pacientes infectados por el VIH en nuestro medio es de gran interés. Ello permitiría conocer la magnitud y la repercusión de esta enfermedad emergente entre estos pacientes, y el diseño de estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento, que ayudaran a mejorar las expectativas de vida de los mismos.

## **II. HIPÓTESIS**

La seroprevalencia de la infección por el VHE en pacientes infectados por el VIH es alta, presentando una elevada tasa de cronificación de la infección.

### **III. OBJETIVOS**

1. Determinar la seroprevalencia de infección por VHE en pacientes infectados por el VIH.
2. Identificar los factores de riesgo asociados a la seroprevalencia de la infección por el VHE en pacientes infectados por VIH.
3. Determinar la prevalencia de infección por el VHE, definido como ARN-VHE positivo en suero, en pacientes infectados por el VIH.
4. Determinar la tasa de cronificación del VHE, definido como AN-VHE positivo en suero durante 6 meses, en pacientes infectados por el VIH.
5. Evaluar la presencia de infección oculta del VHE en pacientes infectados por el VIH inmunodeprimidos.

## **IV. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **1. Diseño del estudio**

Estudio longitudinal prospectivo de cohortes. Se incluyeron pacientes infectados por VIH tipo I en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Reina Sofía entre Octubre del 2012 y Mayo del 2013.

### **2. Sujetos del estudio**

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- $\geq 18$  años
- Infección por VIH diagnosticada por ELISA y confirmada por Western-Blot.

### **3. Variables e instrumentos de medida**

#### *3.1. Variables desenlace:*

- Seropositividad al VHE, definida como presencia de anticuerpos IgG e/ó IgM frente al VHE mediante ELISA y confirmada por Western-Blot.
- Infección por VHE, definida como ARN-VHE detectable en suero mediante RT-PCR.

- Infección crónica por el VHE, definida como el mantenimiento de ARN-VHE en suero durante al menos 6 meses.

### 3.2. Variables recogidas

En el momento basal del estudio, los pacientes fueron evaluados en consulta rutinaria del VIH, incluyendo examen clínico y análisis rutinarios (hematología, bioquímica, inmunología y virología). Los datos clínicos y analíticos fueron recogidos en una base de datos específica. Las variables incluidas en esta base de datos fueron:

- Variables analíticas (unidades): ALT (UI/L), AST (UI/L), GGT(UI/L), plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ ), bilirrubina total, directa e indirecta (mg/dL), colesterol total(mg/dL), colesterol LDL (mg/ dL), colesterol HDL(mg/ dL), triglicéridos (mg/ dL), neutrófilos totales (cel/  $\mu\text{L}$ ), linfocitos totales (cel/  $\mu\text{L}$ ) y albúmina (g/ dL).
- Variables clínicas: rigidez hepática (kPa), y valor del Parámetro de Atenuación Controlada (CAP) (dB/m).
- Variables relacionadas con la infección por VIH (unidades): carga viral VIH (copias/ mL), recuento CD4+(células/ mL), tiempo desde el diagnóstico de VIH, factor de riesgo de transmisión VIH, régimen de

tratamiento antirretroviral (TAR), tiempo de uso de TAR, categoría clínica del VIH según clasificación de los CDC y tiempo con carga viral indetectable.

- VARIABLES DEMOGRÁFICAS (UNIDADES): edad (años), peso (Kg), altura (cm), sexo, lugar de residencia mediante recogida del código postal.
- VARIABLES RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR VIRUS HEPATOTROPAS: carga viral VHC/VHB (copias/ mL), presencia de HsAg, genotipo VHC, tratamiento previo frente al VHC, fecha de tratamiento frente al VHC, régimen de tratamiento y tipo de respuesta al tratamiento.

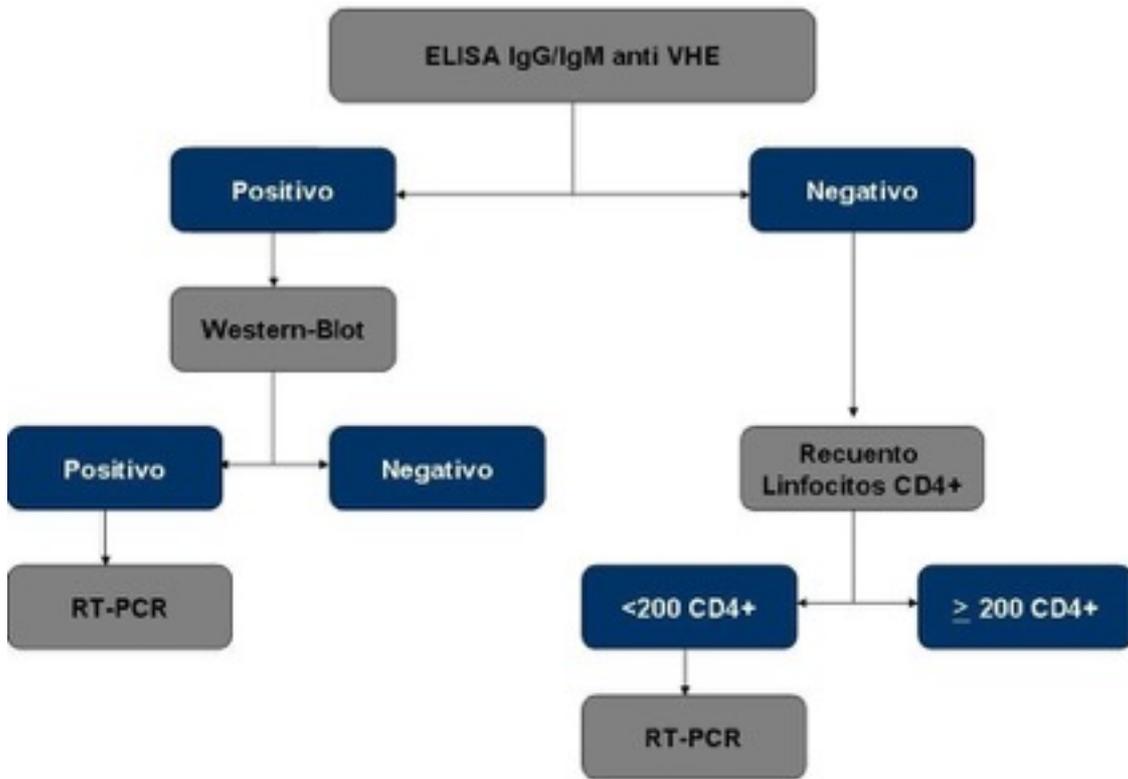
Las cargas virales de VIH, VHC y VHB se determinaron mediante PCR (Cobas TaqMan, Roche Diagnostic Systems Inc., Pleasanton, CA, USA), con un límite de detección 20 UI/ mL, 15 UI/ mL y 20 UI/mL, respectivamente.

## **4. Determinación de las variables**

### **4.1 Determinación de la seroprevalencia/infección por el VHE**

Se aplicó un algoritmo diagnóstico de infección por VHE en todos los pacientes (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la infección por el VHE aplicada en el estudio



En detalle:

- Se realizó una determinación de ELISA anti-IgG frente al VHE y otra de ELISA anti-IgM frente al VHE en muestra de suero de todos los pacientes incluidos.
- Los pacientes en los que no se detectó presencia anticuerpos IgG o IgM frente al VHE, fueron clasificados como seronegativos.
- En los pacientes con seropositividad frente al VHE (definidos como seropositivos a ELISA) se realizó un Western-Blot para confirmar la positividad.

- Los pacientes con resultado negativo del Western-Blot, fueron considerados como falsos positivos.
- En los pacientes seropositividad confirmada mediante Western-Blot se realizó determinación de ARN del VHE mediante PCR. Todas las determinaciones de PCR se realizaron por duplicado.
- Los pacientes con ARN-VHE negativo fueron considerados como infección pasada frente al VHE.
- Los pacientes con ARN-VHE positivo fueron considerados como infección activa por VHE. En estos pacientes se realizó una PCR a los 6 meses para identificar pacientes con infección crónica o aclaramiento espontáneo.
- Adicionalmente, en todos los pacientes con un recuento de CD4+ por debajo de 200 células/mL, se realizó una PCR frente al VHE a fin de descartar infección oculta por el VHE.

Las pruebas diagnósticas empleadas fueron las siguientes:

- *ELISA IgG anti-VHE*: se utilizó un kit comercial para detectar IgG frente al VHE (Wantai HEV IgG ELISA®) elaborado por Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise© LTD, Beijing, China. Este kit consiste en un ELISA indirecto para detectar anticuerpos IgG frente al VHE en dos pasos de incubación. La técnica de ELISA se realizó de

acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante, utilizando un valor de corte de  $> 1,1$ .

- *ELISA IgM anti-VHE*: se utilizó el kit comercial Wantai HEV IgM ELISA® elaborado por Beijing Wantai Biological Pharmacy Interprise® LTD, Beijing, China. La técnica empleada es un ELISA indirecto de dos fases de incubación de fase sólida de captura de anticuerpos. Los pocillos están cargados con anticuerpos frente a cualquier IgM de origen humano. Una vez captado las IgM se enfrenta la muestra frente a la proteína de membrana ORF2 del VHE. La técnica de ELISA se realizó de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante, utilizando un valor de corte de  $> 1,1$ .
- *Western-Blot frente a IgG/IgM anti-VHE*: se utilizó el kit comercial recomBlot HEV IgG/IgM® elaborado por Mikrogen Diagnostik©, GmbH, Neuried, Germany. Este kit enfrenta 4 antígenos recombinantes del VHE (O2-N, O2-C, O2-M y O3) de dos genotipos diferentes (VHE1 y VHE3) frente a la muestra de suero del paciente.
- *RT-PCR*: se utilizó kit comercial: amplicube HEV, manufacturado por Mikrogen Diagnostik©, GmbH, Neuried, Germany, y distribuido por Menarini Diagnostics. Este kit de RT-PCR, de un solo paso, usa sondas de hidrólisis marcadas con FAM para los casos, y con VIC, para los controles internos. Tiene un control interno para detectar inhibiciones, y un control positivo alto, para diluir (usado para

cuantificar) o no (usado como control positivo en un test cualitativo).  
Previo a la realización de la RT-PCR se extrajo el ARN de las muestras mediante el kit *MagNAPure LC Total NucleicAcidIsolation Kit-High Performance* (Roche Diagnostic<sup>®</sup>). La técnica se realizó según las instrucciones del fabricante, estableciendo un límite de detección de  $10^3$  UI/mL.

#### 4.2 Determinación del grado de fibrosis hepática

El grado de fibrosis hepática se determinó mediante rigidez hepática por elastometría hepática transitoria (FibroScan 502<sup>®</sup>, Echosens, Paris, France). Las determinaciones se realizaron por un mismo explorador, siguiendo los criterios de validez para las determinaciones [*Vergara S, Macias J, Rivero A, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Clin Infect Dis 2007; 45:969-74*]. Se consideró fibrosis significativa (F3-F4) valores de rigidez hepática superior a 8.9 kPa, y cirrosis (F4) valores de rigidez hepática superiores a 14.6 kPa.

#### 4.3 Determinación del grado esteatosis hepática

El grado de esteatosis hepática se determinó mediante elastometría hepática transitoria (FibroScan 502<sup>®</sup>, Echosens, Paris, France) simultáneamente a la determinación de la rigidez hepática. Los puntos de

corte empleados fueron 237,7 dB/m para esteatosis grado 1 (S1), 259,4 dB/m para esteatosis grado 2 (S2) y 292,3 dB/m para esteatosis grado 3 (S3).

## **5. Análisis estadístico**

### **5.1 Determinación del tamaño muestral**

Debido a la ausencia de estudios previos en nuestro medio sobre prevalencia del VHE, para el cálculo del tamaño de la población en estudio se realizaron las siguientes estimaciones:

- Seroprevalencia del VHE en pacientes infectados por el VIH: 10%
- Prevalencia de infección por VHE en pacientes infectados por el VIH: 5%

Con estas estimaciones, asumiendo un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,1, y una estimación de pérdidas del 5%, se calculó tamaño muestral necesario para estimar la seroprevalencia y prevalencia de infección por VHE, aplicada la corrección, de 817 pacientes.

### **5.2 Cálculos estadísticos**

Se elaboró una base de datos específica que incluyó como campos las variables primarias y el resto de las variables que se analizaron en el

estudio. Se realizó una depuración de un análisis descriptivo de los datos usando técnicas de exploración y de análisis de frecuencias.

Se calculó seroprevalencia de VHE en la población de estudio mediante el cociente entre el número de sujetos con seropositividad confirmada al VHE y el número total de pacientes evaluados. Además se calculó la seroprevalencia en dos subgrupos de pacientes: pacientes monoinfectados por VIH y pacientes coinfectados por grupos hepatotropos. Para la seroprevalencia de VHE, se calculó un intervalo de confianza del 95% usando la distribución binomial exacta.

Las variables continuas se expresaron como medianas (Q1-13); Para comparar dos variables independientes se utilizaron el test de la  $t$  de Student, test Welch o el test de la  $U$  de Mann-Whitney, mientras que para comparar más de dos variables independientes se usaron el test Kruskal-Wallis, ANOVA o Welch. Se eligió el test más adecuado en base a una distribución normal (usando el test de Shapiro-Wilk) o igualdad de varianzas (usando el test de Levene). Las variables categóricas se expresaron como número de casos (porcentaje). Se compararon las frecuencias usando el test de Chi cuadrado o el test de Fisher. La significancia estadística se estableció para un valor de  $p$  menor de 0,05. Se realizó un análisis bivariado para ver las variables relacionadas con IgG anti-VHE positivo.

Se realizó un análisis multivariante de regresión logística, que incluyó aquellas variables asociadas con las variables primarias del estudio en el análisis bivariante con un valor de p inferior a 0.2 o con una posible asociación clínica. Se construyeron modelos de regresión logística multivariantes en la población total del estudio, pacientes monoinfectados VIH y pacientes coinfectados VIH/virus hepatotropos. Se utilizó el test de Hosmer-Lemeshow para analizar la calidad de ajuste de los modelos de regresión lineal. En los análisis multivariantes descriptivos se siguieron las recomendaciones de Harrel FE *et al.*

El análisis se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS versión 18.0 (IBM Corporation, Somers, NY, EEUU), GraphPad Prism versión 6 (versión Mac OS X; GraphPad Software; San Diego, California, USA) y Winpepi software (Brixton Health).

## **6. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO**

El estudio se diseñó y se realizó según la Declaración de Helsinki. Se solicitó un consentimiento informado por escrito a todos los pacientes del estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por Comité de Bioética de la Investigación Andaluz. Para la determinación de las pruebas diagnósticas del VHE se utilizaron los excedentes biológicos resultantes de las pruebas analíticas rutinarias realizadas como parte del seguimiento clínico habitual de los pacientes. Por lo tanto, no fueron necesarias visitas ni extracciones

analíticas adicionales para la realización del estudio. Sólo los investigadores tuvieron acceso a los datos de los sujetos. La recogida de estos excedentes biológicos se llevó a cabo por nuestro grupo de investigación tras firma de Consentimiento Informado específico del estudio y del Biobanco (Documento de información para donación de muestras biológicas al biobanco para investigación biomédica del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba).

## V. RESULTADOS

### 1. Población de estudio

Se incluyeron en el estudio 894 pacientes infectados por el VIH tipo. De estos pacientes, 399 (44,6%) eran mono infectados por VIH, 462 (51,6%) coinfectados por el VIH/VHC, 12 (1,3%) coinfectados por el VIH/VHB, y 21 (2,3%) coinfectados por el VIH/VHC/VHB.

Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes incluidos se muestran en la [Tabla 3](#).

[Tabla 3](#). Características epidemiológicas y clínicas de la población a estudio

Características	
N	894
Sexo masculino. N (%)	674(75.3)
Edad (años). Mediana (IQR)	48.7(43,35-55.25)
Riesgo sexual. N (%)	355 (39.7)
Criterio definición de SIDA en el pasado. N (%)*	210 (23.4)
Carga viral VIH indetectable. N (%) <sup>†</sup>	746 (83.4)
TARGA. N (%)	872 (97.5)
Recuento CD4+ (células/mL). Mediana (IQR)	477.5(308-646)
ALT (UI/mL). Mediana (IQR)	27(18-45)
AST (IU/mL). Mediana (IQR)	25(19-40)
Triglicéridos (mg/dL). Mediana (IQR)	142 (104-192)
Colesterol total (mg/dL). Mediana (IQR)	182 (154-213)
Colesterol LDL (mg/dL). Mediana (IQR)	111 (87-137)
Colesterol HDL (mg/dL). Mediana (IQR)	40 (32-49)
Bilirrubina (mg/dL). Mediana (IQR)	0.6 (0.4-1)

Leyenda: virus Hepatitis E (VHE); anticuerpos anti-HEV positivos (Positivo); anticuerpos anti-HEV negativos (Negativo); número de casos (N); rango intercualitativo (IQR); decilitro (dL); unidad internacional por mL (IU/mL); alanina aminotransferasa (ALT); aspartato aminotransferasa (AST); lipoproteína de baja densidad (LDL); lipoproteína de alta densidad (HDL); síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); virus de inmunodeficiencia humana (VIH); mililitros (mL); tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA; linfocitos CD4 (CD4+);

\*Clasificación en base a las recomendaciones del Center for Disease Control and Prevention (CDC) (Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents and

Leyenda: número de casos (N); rango intercualitativo (IQR); decilitro (dL); unidad internacional por mL (IU/mL); adición a drogas por vía parenteral (ADVPP) alanina aminotransferasa (ALT); aspartato aminotransferasa (AST); lipoproteína de baja densidad (LDL); lipoproteína de alta densidad (HDL).

## **2. Seroprevalencia del VHE en el total de la población**

En el estudio se identificaron 189 pacientes (21,1%, IC 95%: 18,5%-23,8%) con serología positiva frente al VHE mediante ELISA. De ellos, 2 presentaron positividad a IgG/IgM y 184 solo a IgG. Mediante Western-Blot, en 88 pacientes se confirmó la seropositividad frente a IgG/IgM. De ellos 86 fueron IgG+/IgM- y 2 IgG+/IgM+. Por lo tanto, la seroprevalencia global de VHE en nuestra población fue del 9,8% (IC 95%: 8,02%-11,9%).

La técnica de cribado mostró una tasa de falsos positivos del 46,5% (IC 95%: 39,5%-53,7%).

## **3. Identificación de factores asociados con seropositividad al VHE.**

### **Análisis univariante.**

Se realizó un análisis univariante para identificar los factores potencialmente asociados con seropositividad frente al VHE (Tabla 4).

Solo la edad fue identificada como factor de riesgo asociado a seropositividad frente al VHE ( $p < 0.001$ ).

Tabla 4. Análisis univariante de variables asociadas a la seropositividad frente al VHE.

Características	N		P
	Positivo	Negativo	
N	88	806	
Sexo masculino. N (%)	70 (79.5)	604 (74.9)	0.365
Edad (años). Mediana (IQR)	50.7 (44.8-59.4)	46.7 (41.9-51.1)	<0.001
Riesgo sexual. N (%)	33 (37.5)	322 (39.5)	0.389
Criterio definición de SIDA en el pasado. N (%)*	24 (27.3)	186 (23.1)	0.349
Carga viral VIH indetectable. N (%) <sup>†</sup>	78 (88.6)	668 (82.9)	0.226
TARGA. N (%)	87 (98.8)	785 (97.4)	0.715
Recuento CD4+ (células/mL). Mediana (IQR)	486 (303-670)	469 (310-643)	0.594
ALT (UI/mL). Mediana (IQR)	26 (19-40)	28 (18-46)	0.908
AST (IU/mL). Mediana (IQR)	24 (19-34)	26 (19-41)	0.545
Triglicéridos (mg/dL). Mediana (IQR)	153 (108-222)	141 (104-190)	0.157
Colesterol total (mg/dL). Mediana (IQR)	183 (155-211)	182 (154-214)	0.854
Colesterol LDL (mg/dL). Mediana (IQR)	110 (87-131)	111 (87-138)	0.702
Colesterol HDL (mg/dL). Mediana (IQR)	40 (32-49)	40 (32-49)	0.665
Bilirrubina (mg/dL). Mediana (IQR)	0.6 (0.4-1.1)	0.6 (0.4-1)	0.801

Leyenda: virus Hepatitis E (VHE); anticuerpos anti-HEV positivos (Positivo); anticuerpos anti-HEV negativos (Negativo); número de casos (N); rango intercuantilístico (IQR); decilitro (dL); unidad internacional por mL (IU/mL); alanina

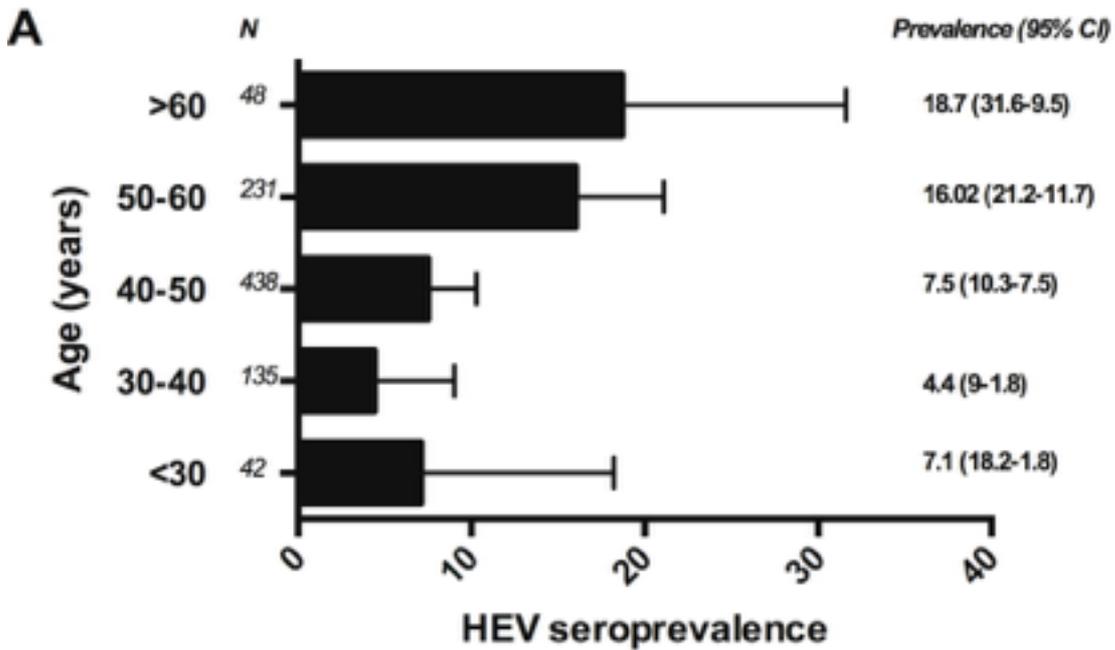
aminotransferasa (ALT); aspartato aminotransferasa (AST); lipoproteína de baja densidad (LDL); lipoproteína de alta densidad (HDL); síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); virus de inmunodeficiencia humana (VIH); mililitros (mL); tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA); linfocitos CD4 (CD4+);

\*Clasificación en base a las recomendaciones del Center for Disease Control and Prevention (CDC) (Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents and children aged <18 years and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years- United States, 2008. MMWR 2008; 57 (No RR-10): 1-14).

† carga viral VIH medida por (CobasTaqMan, Roche Diagnostic Systems Inc., Pleasanton, CA, USA) límite de detección establecido en 20 IU/mL.

Se estratificó a los pacientes en función de la edad. Se observó que aquellos pacientes mayores de 50 años presentaban una seroprevalencia superior al 16%, mientras que en los pacientes menores de 50 años la seroprevalencia era inferior al 8%. ([Figura 2](#)).

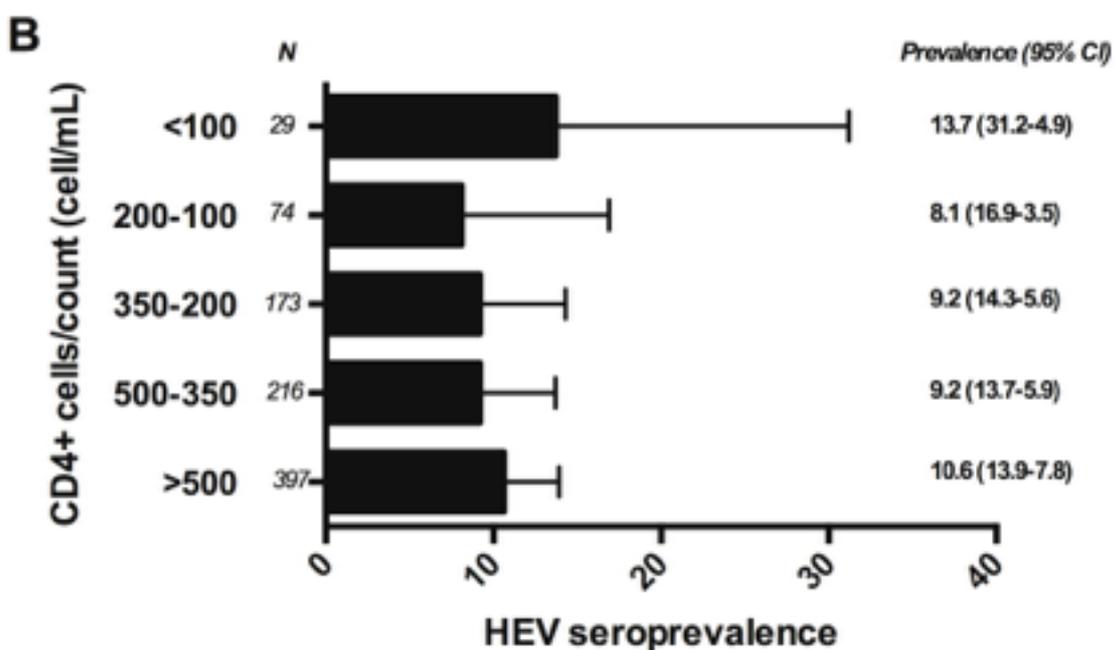
Figura 2. Seroprevalencia del VHE según edad.



Se observa que la prevalencia del VHE va incrementando conforme aumenta la edad, obteniendo la mayor tasa en pacientes englobados en el grupo de edad >50 años.

En cambio, cuando se estratificaron los pacientes en función del recuento de linfocitos CD4+, no se observaron diferencias significativas en las tasas de seroprevalencia entre los diferentes grupos ( $p = 0.778$ ) (Figura 3).

Figura 3. Seroprevalencia del VHE en pacientes infectados por el VIH según recuento de linfocitos CD4+.



Se realizó un análisis multivariante de regresión logística, que incluyó variables asociadas con seropositividad frente al VHE o con un valor de p inferior a 0.2 en el análisis bivariado, o aquellas variables con potencial asociación clínica. Sólo la edad fue el único factor independientemente asociado con la seropositividad al VHE (OR = 1.053; IC 95%: 1.017-1.091). (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis multivariante de factores asociados a seropositividad frente al VHE.

Características	OR (IC 95%)	P
Sexo masculino. N (%)	0.897 (0.442-1.821)	0.764
Edad (años).Mediana (IQR)	1.053 (1.017-1.091)	0.004
Criterio definición de SIDA en el pasado. N (%)*	1.311 (0.714-2.409)	0.38
Recuento CD4+ (células/mL). Mediana (IQR)	1.001 (1-1.002)	0.109
Triglicéridos (mg/dL). Mediana (IQR)	1.001 (0.997-1.005)	0.555

**Leyenda:** número de casos (N); rango intercualitativo (IQR); síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); linfocitos CD4 (CD4+); decilitro (dL); mililitro (mL).

\*Clasificación en base a las recomendaciones del Center for Disease Control and Prevention (CDC) (*Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents and children aged <18 years and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years-United States, 2008. MMWR 2008; 57 (No RR-10): 1-14*).

#### 4. Determinación de infecciones activas del VHE

En 5 pacientes (0.5%; IC 95%: 0.2%-1.2%) se detectó ARN-VHE. Esto supuso un 5.7% (IC 95%: 2.1%-12.1%) de los pacientes seropositivos. La [Tabla 6](#) muestra las características de los pacientes con infección activa por el VHE. Tras 6 meses, ninguno de los pacientes mostró viremia del VHE. Por ello, la tasa de cronificación en nuestro estudio fue del 0% (IC 95%: 0%-4,5%).

**Tabla 6.** Característica de los pacientes con viremia del VHE detectable en plasma en el momento basal del estudio y seis meses después.

Caso	Sexo	Edad	SIDA*	Coinfección	TARGA	Visita	VHE	IgM	CV VIH	CD4	ALT
1	M	44.7	C	No	LPV/rtv+RAL +3TC	Basal	+	-	I	205	16
						+6	-	-	I	205	31
2	M	51.1	A	VHC	DRV+ABC+3TC	Basal	+	+	I	90	19
						+6	-	-	I	146	24
3	F	38.3	B	No	DRV/rtv+TDF +FTC	Basal	+	+	I	734	27
						+6	-	-	I	675	14
4	M	46.1	C	No	ATV/rtv+TDF +FTC	Basal	+	-	I	675	28
						+6	-	-	I	802	10
5	M	36.4	A	VHB	ETV+ABC+3TC	Basal	+	-	61	241	24
						+6	-	-	I	366	32

Legenda: virus Hepatitis E (VHE); ácido ribonucleico (ARN); síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA); inmunoglobulina M anti-VHE (IgM); alanina aminotransferasa (ALT); aspartato aminotrasferasa (AST); masculino (M); femenino (F); virus hepatitis C (VHC); virus hepatitis B (VHB; lopinavir (LPV); ritonavir (rtv); raltegravir (RAL); lamivudina (3TC); darunavir (DRV); abacavir (ABC); tenofovir (TDF); emtricitabina (FTC); atazanavir (ATV); etravirina (ETV); visita en el sexto mes tras RNA-VHE detectable (+6); positivo (+); negativo (-); carga viral VIH indetectable (I).

\*Clasificación en base a las recomendaciones del Center for Disease Control and Prevention (CDC) (*Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents and children aged <18 years and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years- United States, 2008. MMWR 2008; 57 (No RR-10): 1-14.*)

† carga viral VIH medida por (CobasTaqMan, Roche Diagnostic Systems Inc., Pleasanton, CA, USA) límite de detección establecido en 20 IU/mL



## 5. Evaluación de la infección oculta por el VHE en pacientes inmunodeprimidos

Ciento quince pacientes presentaron un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/mL. La mediana de CD4+ en estos pacientes fue de 135 células/mL (IQR: 100-175 células/mL). Las características demográficas, clínicas y analíticas de estos pacientes se muestran en la [Tabla 7](#).

[Tabla 7](#). Características generales de los pacientes con un recuento de CD4+ total inferior a 200 células/mL.

<b>CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES</b>	
N	115
Sexo masculino. N (%)	85 (73.9)
Edad (años). Mediana (IQR)	47.4 (43.5-52.9)
ADVP N (%)	55 (47.8)
Criterio definición de SIDA en el pasado. N (%)*	44 (40.7)
Tiempo desde diagnóstico VIH (años). Mediana (IQR)	14.01 (5.7-18.06)
TARGA. N (%)	113 (98.2)
Tiempo de uso de TARGA (años). Mediana (IQR)	60 (22-162)
Recuento CD4+ (células/mL). Mediana (IQR)	135 (100-175)
Carga viral VIH indetectable. N (%) <sup>†</sup>	74 (64.3)
<b>Coinfección por virus hepatotropos N (%)</b>	
Hepatitis C	72 (62.6)
Hepatitis B	1 (0.8)
Hepatitis C/Hepatitis B	4 (3.4)
ALT (UI/mL). Mediana (IQR)	28 (20-47)
AST (IU/mL). Mediana (IQR)	30 (21-48)
GGT (IU/mL). Mediana (IQR)	54 (34-95)
Linfocitos (células/mL) Mediana (IQR)	1145 (742-1737)

Neutrófilos (células/mL) Mediana (IQR)	2895 (1842-4157)
--	------------------

Leyenda: número de casos (N); rango intercuilativo (IQR); unidad internacional por mL (IU/mL); adición a drogas por vía parenteral (ADVP) alanina aminotransferasa (ALT); aspartato aminotransferasa (AST); gamma glutamil transpeptidasa (GGT); síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); virus de inmunodeficiencia humana (VIH); mililitros (mL); tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA); linfocitos CD4 (CD4+); † carga viral VIH medida por (CobasTaqMan, Roche Diagnostic Systems Inc., Pleasanton, CA, USA) límite de detección establecido en 20 IU/mL.

Veintinueve pacientes presentaron seropositividad frente al VHE (seroprevalencia: 25,2%; IC 95%: 17,9%-33,7%). Consecuentemente, 86 pacientes fueron clasificados como seronegativos. La prevalencia del VHE fue similar entre todos los grupos de pacientes clasificados según gradiente de CD4+ (Tabla 8).

**Tabla 8.** Seroprevalencia del VHE según recuento de CD4+ en pacientes con un recuento de CD4+ inferior a 200 células/mL

Recuento CD4	N	Seropositivo*	Seroprevalencia (IC 95% )
<b>200-100</b>	81	17	20.9(13.1-30.8)
<b>99-50</b>	22	9	40.9 (22.1-61.9)
<b>&lt;50</b>	12	3	25 (6.8-54.2)
<b>Total</b>	115	29	25.2(17.9-33.7)

Leyenda: Número de pacientes (N); Intervalo de Confianza (IC)

\* Se consideró a los pacientes como seropositivos si presentaban anticuerpos anti-VHE IgG y/o IgM confirmados por western blot.

En ninguno de los pacientes seronegativos se evidenció presencia de ARN-VHE mediante PCR (infección oculta por el VHE = 0%; IC 95%: 0%-3,01%).

## VI. DISCUSIÓN

La infección por VHE es probablemente la causa más frecuente de hepatitis aguda a nivel mundial. Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial ha estado infectada por este virus. Inicialmente el virus parecía estar limitado a estos países en vías de desarrollo, pero estudios recientes en países industrializados ha cambiado el concepto de infección por VHE [18, 23]. Actualmente, en Estados Unidos, Europa y países desarrollados de Asia, un incremento en el número de casos esporádicos se ha relacionado con hepatitis E autóctona [85]. Se trata de una zoonosis, siendo su principal vía de contagio el contacto directo con animales infectados, incluyendo el consumo de carne contaminada [14, 86]. En estos países, por lo general se han comunicado tasas de prevalencia inferiores que en las zonas endémicas. Según los distintos estudios publicados varían del 1 al 20%[44, 46]. En el caso de España se han comunicado prevalencias entre el 2,2-7% en la población general[75, 87]. En pacientes infectados por VIH, la seroprevalencia de VHE no ha sido establecida, por tanto no está claro si estos pacientes tienen mayor riesgo de infección por VHE. En nuestro estudio encontramos una seroprevalencia anti-VHE prospectiva del 9,8%. En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios de seroprevalencia en pacientes infectados por VIH, describiendo tasas de prevalencia de anticuerpos anti-VHE y/o ARN-VHE muy variables. Sin embargo, estos estudios presentan varias limitaciones

metodológicas, como por ejemplo realizar estudios retrospectivos, tamaños muestrales pequeños o empleo de técnicas serológicas de baja sensibilidad. En tres estudios retrospectivos realizados en Europa, la seroprevalencia anti-VHE osciló entre 1,5-10%[73, 78, 88]. En otros dos estudios llevados a cabo en África, la seroprevalencia en adultos infectados por VIH era mayor que la encontrada en estudios europeos, y variaba entre 14,2-70,9%[76, 77]. En Francia y Reino Unido se realizaron tres estudios retrospectivos con muestras pequeñas de pacientes infectados por VIH, en los que se encontraron seroprevalencias de 6,2% (población analizada= 245 pacientes); 3,8% (población analizada= 184 pacientes) y 9,4% (población analizada = 238 pacientes) [74, 78, 79]. Nuestro estudio es el primer estudio prospectivo que incluye una gran población de pacientes infectados por VIH analizando la seroprevalencia de anticuerpos VHE mediante ELISA y confirmándolo por Western-Blot, encontrando una relativa alta prevalencia (9,8%).

En nuestro estudio sólo se detectó ARN-VHE en cinco pacientes. En ninguno de estos pacientes la viremia fue detectada seis meses después. Aunque en nuestro estudio hemos encontrado una seroprevalencia VHE relativamente elevada, la persistencia en el tiempo de ARN-VHE es infrecuente, incluso en pacientes con bajo recuento de linfocitos CD4+. Este hallazgo puede resultar llamativo, ya que en el caso de personas

inmunodeprimidas, como lo son los pacientes infectados por VIH, se podría esperar un incremento en la tasa de infección crónica por VHE [8-10]. Desde el año 2009, sólo se han publicado cinco casos de infección crónica por VHE en pacientes infectados por VIH. Estos datos se limitan sobre todo a descripción de los casos. Los estudios que han evaluado la tasa de cronificación de la infección por VHE en esta población son muy escasos. Kaba *et al*, en un estudio realizado en 184 pacientes infectados por VIH en Francia, encontraron una prevalencia de anticuerpos frente a VHE (ELISA y Western-Blot) del 4,4% anti-VHE IgG y 3,3% anti-VHE IgM respectivamente, e identificaron un paciente con infección crónica por VHE genotipo 3 [79]. En un estudio retrospectivo realizado en Suiza que incluyó a 735 pacientes infectados por el VIH con incremento de ALT sin causa aparente, se encontró una prevalencia de 2,6% y se identificó 1 paciente con infección crónica por VHE genotipo 3 [88]. Renoud *et al* en un estudio prospectivo realizado en Francia que incluyó a 245 pacientes infectados por el VIH de dos zonas geográficas (norte y sur de Francia) encontraron una prevalencia de anticuerpos frente a VHE del 6%, identificando sólo tres casos (0,1%) con ARN-VHE detectable, de los que ninguno mantuvo la viremia 6 meses después [78]. En otro estudio retrospectivo realizado en Francia, en el que se incluyeron 261 pacientes infectados por VIH, se encontró una tasa de seroprevalencia de IgG anti-VHE del 1,5%, sin describirse ningún paciente con viremia detectable [73].

Fuera de Europa, un estudio transversal realizado en Ghana y Camerún, en el que se incluyeron 1544 pacientes infectados por VIH, se describió una elevada tasa de seroprevalencia frente al VHE (Ghana: 45,3%; Camerún: 14,2%). Al igual que en estudios anteriores, en ningún paciente se evidenció infección crónica, probablemente porque en estas zonas predominan los genotipos 1 y 2, que no han demostrado capacidad para cronificar [77]. Tampoco han encontrado ARN-VHE en otros estudios publicados [74-76, 80, 81]. Por todo ello, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio, los pacientes infectados por VIH no presentan alto riesgo de desarrollar infección crónica por VHE. Esto puede deberse a que la gran mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio (97,5%), así como en la totalidad de los estudios realizados en países desarrollados, estaban recibiendo TAR, previniendo así una respuesta inmune gravemente disminuida. Sin embargo, aunque la infección crónica por VHE no es frecuente en estos pacientes, deberían realizarse técnicas de screening en aquellos pacientes infectados por VIH diagnosticados de hepatitis criptogénica, debido a que hay estudios que sugieren que el VHE debería ser considerado como una causa emergente de fibrosis/cirrosis criptogénica en pacientes infectados por VIH en tratamiento antirretroviral [34, 89].

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que ningún factor relacionado con la práctica de riesgo de infección, carga viral VIH basal, recuento de linfocitos CD4+, coinfección por VHC o VHB se identificó como factor de riesgo asociado con la infección VHE. Esto sugiere que la infección por VIH y sus comorbilidades asociadas no incrementan el riesgo de infección por VHE. Esta cuestión se evaluó en un estudio caso-control que comparaba la seroprevalencia en pacientes infectados por VIH con la seroprevalencia en pacientes sanos. No se encontraron diferencias en seroprevalencia anti-VHE IgG entre pacientes infectados por VIH y controles (9,4%, n= 138 vs 13,8%; n= 464). El único factor de riesgo predictivo de seropositividad anti-VHE fue el consumo de carne de cerdo cruda o poco cocinada, y no factores relacionados con la infección por VIH. En nuestro estudio, la edad fue el único factor independiente asociado a la seropositividad frente a VHE. Esta asociación ha sido reportada por varios trabajos no realizados en población infectada por el VIH. Este hallazgo puede deberse a dos causas. En primer lugar, los pacientes de mayor edad han estado expuestos al virus durante más tiempo que los pacientes jóvenes. En segundo lugar las condiciones higiénicas actuales son mucho mejores que las de hace unas décadas. En este sentido, la seroprevalencia del VHE podría haber disminuido en estas últimas décadas en países desarrollados, siendo la edad un posible marcador indirecto de mejora en las prácticas higiénicas y alimentarias.

Actualmente, el diagnóstico del VHE presenta varias limitaciones. No existe ningún algoritmo de diagnóstico de VHE estandarizado [28]. En nuestro estudio hemos aplicado un algoritmo de diagnóstico basado en otras infecciones víricas hepáticas. Sin embargo, el tiempo de seroconversión no se conoce adecuadamente, particularmente en pacientes infectados por VIH. Es por ello por lo que el algoritmo de diagnóstico empleado en nuestro estudio podría ser utilizado mientras que no exista ninguno estandarizado. Como se observa en nuestro estudio, las técnicas de detección de anticuerpos anti-VHE actuales presentan un rendimiento subóptimo y los resultados son con frecuencia discordantes, sobre todo para anticuerpos IgG [28]. Por ello ninguno de los test comerciales existentes ha sido aprobado por la FDA. Por lo tanto, hasta que se desarrollen técnicas de detección de anticuerpos anti-VHE estandarizadas, se requiere mucha cautela en la interpretación de los resultados de seroprevalencia, sobre todo cuando se comparan resultados obtenidos por diferentes técnicas. No obstante, los inmunoensayos empleados en nuestro estudio presentan una alta sensibilidad frente a IgG e IgM anti-VHE. Además los resultados obtenidos se han confirmaron con una técnica de western-blott que ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad [25, 90].

Pese a que se desconoce la historia natural del VHE en pacientes infectados por VIH, se ha sugerido que la seroconversión podría retrasarse o no ocurrir en pacientes con alto grado de inmunosupresión, por ello los datos serológicos podrían no reflejar la verdadera seroprevalencia y algunos casos de infección crónica por VHE podrían no ser detectados. Kenfak-Foguena *et al* evaluaron 54 pacientes infectados por VIH con un recuento de linfocitos CD4+ menos de 150 células/ mL y detectaron ARN-VHE en un paciente, pero no encontraron presencia de IgG anti-VHE [82]. En este caso, la técnica de inmunoensayo empleada fue poco sensible, pudiendo ser esta la causa por la que no se detectó IgG/anti-VHE en este paciente [25]. Al contrario ocurre en otro estudio publicado por Madejón *et al*, en el que se evaluaron 50 pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 50 células/ mL en ningún caso se amplificó ARN-VHE [91]. En este estudio no se evaluó la presencia de anticuerpos anti-VHE. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo realizado en Netherlands, se analizaron 256 pacientes infectados por VIH con enzimas hepáticas alteradas. Setenta y cinco pacientes presentaron un con recuento de linfocitos CD4+ < 200 cel/mL, y de ellos seis pacientes presentaron serología IgG anti-VHE positiva. De los pacientes inmunodeprimidos con serología negativa, no se amplificó ARN-VHE en ninguno de ellos [92]. En nuestro estudio evaluamos la presencia de ARN-VHE en pacientes inmunodeprimidos (CD4+ inferior a 200 células/MI) con ausencia de

anticuerpos anti-VHE. En ningún caso se amplificó ARN-VHE en pacientes seronegativos. En nuestro estudio se detectó la presencia de ARN-VHE en un paciente inmunodeprimido, con serología IgM e IgG positivas. En este sentido, en nuestro grupo se han publicado recientemente dos casos de infección crónica por VHE, en los que la presencia de RNA-VHE aconteció simultáneamente con IgM y/o la seroconversión IgG [37]. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que la determinación de ARN-VHE en pacientes inmunodeprimidos con serología VHE negativa debe considerarse poco probable. Por lo tanto, evaluar la presencia de ARN-VHE en pacientes con bajo recuento de linfocitos CD4+ no aumenta el valor diagnóstico para infección por VHE de técnicas de cribado de anticuerpos anti-VHE.

## VII. CONCLUSIONES

1. La seroprevalencia del VHE en pacientes infectados por el VIH en nuestro medio es del 9,8%.
2. Ningún factor relacionado con la infección por el VIH fue identificado como factor asociado a la seroprevalencia del VHE.
3. El único factor asociado con la seroprevalencia del VHE fue la edad, encontrando la mayor concentración de casos en pacientes con edad superior a 50 años.
4. La proporción de pacientes seropositivos con ARN-VHE detectable en suero fue del 5,1%.
5. Ningún paciente con carga viral del VHE, la infección evolucionó a forma crónica, por lo que la tasa de cronificación del VHE en pacientes infectados por el VIH es muy baja. Por lo tanto, aunque la infección por VHE es frecuente en pacientes infectados por VIH, el desarrollo de infección crónica por VHE debe considerarse como una enfermedad hepática poco común en esta población.
6. En pacientes inmunodeprimidos seronegativos al VHE no se detectó infección oculta por el VHE.
7. El protocolo diagnóstico de la infección por el VHE en pacientes inmunocompetentes es aplicable a pacientes inmunodeprimidos

## VIII. REFERENCIAS

1. Shukla, P., et al., *Cross-species infections of cultured cells by hepatitis E virus and discovery of an infectious virus-host recombinant*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(6): p. 2438-43.
2. Takahashi, H., et al., *A549 and PLC/PRF/5 cells can support the efficient propagation of swine and wild boar hepatitis E virus (HEV) strains: demonstration of HEV infectivity of porcine liver sold as food*. Arch Virol, 2012. **157**(2): p. 235-46.
3. Meng, X.J., *From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety*. Virus Res, 2011. **161**(1): p. 23-30.
4. Purcell, R.H. and S.U. Emerson, *Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease*. J Hepatol, 2008. **48**(3): p. 494-503.
5. Wedemeyer, H., S. Pischke, and M.P. Manns, *Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection*. Gastroenterology. **142**(6): p. 1388-1397 e1.
6. Aggarwal, R. and S. Jameel, *Hepatitis E*. Hepatology, 2011. **54**(6): p. 2218-26.
7. Tsega, E., et al., *Hepatitis E virus infection in pregnancy in Ethiopia*. Ethiop Med J, 1993. **31**(3): p. 173-81.
8. Dalton, H.R., et al., *Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection*. N Engl J Med, 2009. **361**(10): p. 1025-7.

9. Kamar, N., et al., *Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants*. Gastroenterology, 2011. **140**(5): p. 1481-9.
10. Ollier, L., et al., *Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab*. Ann Intern Med, 2009. **150**(6): p. 430-1.
11. Mizuo, H., et al., *Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan*. J Med Virol, 2005. **76**(3): p. 341-9.
12. Purdy, M.A. and Y.E. Khudyakov, *Evolutionary history and population dynamics of hepatitis E virus*. PLoS One. **5**(12): p. e14376.
13. Meng, X., *Zoonotic and xeno zoonotic risks of the hepatitis E virus*. Infect Dis Rev 2000. **2**: p. 35-41
  
14. Tei, S., et al., *Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings*. Lancet, 2003. **362**(9381): p. 371-3.
15. Colson, P., et al., *Transfusion-associated hepatitis E, France*. Emerg Infect Dis, 2007. **13**(4): p. 648-9.
16. Matsubayashi, K., et al., *Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan*. Transfusion, 2004. **44**(6): p. 934-40.
17. Khuroo, M.S., et al., *Hepatitis E and long-term antibody status*. Lancet, 1993. **341**(8856): p. 1355.
18. Hoofnagle, J.H., K.E. Nelson, and R.H. Purcell, *Hepatitis E*. N Engl J Med. **367**(13): p. 1237-44.
19. Kumar Acharya, S., et al., *Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death*. J Hepatol, 2007. **46**(3): p. 387-94.
20. Kamar, N., et al., *Hepatitis E virus and neurologic disorders*. Emerg Infect Dis. **17**(2): p. 173-9.
21. Gerolami, R., V. Moal, and P. Colson, *Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient*. N Engl J Med, 2008. **358**(8): p. 859-60.
22. Kamar, N., et al., *Hepatitis E virus: what transplant physicians should know*. Am J Transplant. **12**(9): p. 2281-7.
23. Kamar, N., et al., *Hepatitis E*. Lancet. **379**(9835): p. 2477-88.
24. Herremans, M., et al., *Detection of hepatitis E virus-specific immunoglobulin a in patients infected with hepatitis E virus genotype 1 or 3*. Clin Vaccine Immunol, 2007. **14**(3): p. 276-80.
25. Bendall, R., et al., *A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries*. J Med Virol. **82**(5): p. 799-805.
26. Herremans, M., et al., *Use of serological assays for diagnosis of hepatitis E virus genotype 1 and 3 infections in a setting of low endemicity*. Clin Vaccine Immunol, 2007. **14**(5): p. 562-8.

27. Madej, R.M., et al., *International standards and reference materials for quantitative molecular infectious disease testing*. J Mol Diagn, 2010. **12**(2): p. 133-43.
28. Aggarwal, R., *Diagnosis of hepatitis E*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. **10**(1): p. 24-33.
29. Abravanel, F., et al., *Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(3): p. 897-902.
30. Lhomme, S., et al., *Characterization of the polyproline region of the hepatitis E virus in immunocompromised patients*. J Virol, 2014. **88**(20): p. 12017-25.
31. Kamar, N., et al., *Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation*. Clin Infect Dis. **50**(5): p. e30-3.
32. Alric, L., et al., *Chronic hepatitis E virus infection: successful virologic response to pegylated interferon-alpha therapy*. Ann Intern Med. **153**(2): p. 135-6.
33. Haagsma, E.B., et al., *Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b*. Liver Transpl. **16**(4): p. 474-7.
34. Jagjit Singh, G.K., et al., *Chronic Hepatitis E as a cause for cryptogenic cirrhosis in HIV*. J Infect. **66**(1): p. 103-6.
35. Alric, L., et al., *Definitive clearance of a chronic hepatitis E virus infection with ribavirin treatment*. Am J Gastroenterol. **106**(8): p. 1562-3.
36. Mallet, V., et al., *Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E*. Ann Intern Med. **153**(2): p. 85-9.
37. Neukman, K., *Chronic Hepatitis E Causes Rapid Progression to Liver Cirrhosis in HIV Infection which Can Be Reversed by Treatment with Ribavirin*. CROI 2013
  
- 2013.
38. Kamar, N., et al., *Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection*. Gastroenterology. **139**(5): p. 1612-8.
39. Dalton, H.R., et al., *Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection*. Ann Intern Med. **155**(7): p. 479-80.
40. Zhu, F.C., et al., *Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet. **376**(9744): p. 895-902.
41. Aggarwal, R. and S. Naik, *Epidemiology of hepatitis E: current status*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(9): p. 1484-93.
42. Bihl, F. and F. Negro, *Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans*. J Antimicrob Chemother. **65**(5): p. 817-21.
43. Somani, S.K., et al., *A serological study of intrafamilial spread from patients with sporadic hepatitis E virus infection*. J Viral Hepat, 2003. **10**(6): p. 446-9.
44. Dalton, H.R., et al., *Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008. **20**(8): p. 784-90.
45. Dawson, G.J., et al., *Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides*. J Virol Methods, 1992. **38**(1): p. 175-86.

46. Rodriguez-Frias, F., R. Jardi, and M. Buti, [*Hepatitis E: molecular virology, epidemiology and pathogenesis*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* **30**(10): p. 624-34.
47. Englad, P.H., *Public Health England. Health Protection Report: Zoonosis Report.* Public Health Rep, 2013. **8**(20).
48. Casas, M., et al., *Longitudinal study of hepatitis E virus infection in Spanish farrow-to-finish swine herds.* *Vet Microbiol*, 2011. **148**(1): p. 27-34.
49. Han, J., et al., *Hepatitis E virus infection in farmed rabbits and swine in the Eastern Chinese city Lianyungang: showing no potential interspecies transmission.* *J Med Virol*, 2014. **86**(11): p. 1898-904.
50. Ivanova, A., et al., *Hepatitis E Virus in Domestic Pigs, Wild Boars, Pig Farm Workers, and Hunters in Estonia.* *Food Environ Virol*, 2015.
51. Kaba, M., et al., *Epidemiology of mammalian hepatitis E virus infection.* *Intervirology*, 2013. **56**(2): p. 67-83.
52. Kubankova, M., et al., *Prevalence of Hepatitis E Virus in Populations of Wild Animals in Comparison with Animals Bred in Game Enclosures.* *Food Environ Virol*, 2015.
53. Lin, J., et al., *High prevalence of hepatitis e virus in Swedish moose--a phylogenetic characterization and comparison of the virus from different regions.* *PLoS One*, 2015. **10**(4): p. e0122102.
54. Prpic, J., et al., *Distribution and Molecular Characterization of Hepatitis E virus in Domestic Animals and Wildlife in Croatia.* *Food Environ Virol*, 2015. **7**(3): p. 195-205.
55. Thiry, D., et al., *Estimation of hepatitis E virus (HEV) pig seroprevalence using ELISA and Western blot and comparison between human and pig HEV sequences in Belgium.* *Vet Microbiol*, 2014. **172**(3-4): p. 407-14.
56. Di Bartolo, I., et al., *Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010.* *Emerg Infect Dis.* **18**(8): p. 1282-9.
57. Boadella, M., et al., *Increasing contact with hepatitis E virus in red deer, Spain.* *Emerg Infect Dis.* **16**(12): p. 1994-6.
58. Pavio, N., X.J. Meng, and C. Renou, *Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks.* *Vet Res.* **41**(6): p. 46.
59. Donia, D., et al., *Presence of hepatitis E RNA in mussels used as bio-monitors of viral marine pollution.* *J Virol Methods*, 2012. **186**(1-2): p. 198-202.
60. Grodzki, M., et al., *Bioaccumulation efficiency, tissue distribution, and environmental occurrence of hepatitis E virus in bivalve shellfish from France.* *Appl Environ Microbiol*, 2014. **80**(14): p. 4269-76.
61. Krog, J.S., L.E. Larsen, and A.C. Schultz, *Enteric porcine viruses in farmed shellfish in Denmark.* *Int J Food Microbiol*, 2014. **186**: p. 105-9.
62. Shrestha, A.C., et al., *Hepatitis E virus and implications for blood supply safety, Australia.* *Emerg Infect Dis*, 2014. **20**(11): p. 1940-2.
63. Beale, M.A., et al., *Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? Vox Sang*, 2011. **100**(3): p. 340-2.
64. Stramer, S.L., et al., *Hepatitis E virus: seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors.* *Transfusion*, 2015.

65. Faber, M.S., et al., *Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany*. Emerg Infect Dis, 2012. **18**(10): p. 1654-7.
66. Mansuy, J.M., et al., *Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France*. Emerg Infect Dis, 2011. **17**(12): p. 2309-12.
67. Legrand-Abravanel, F., et al., *Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France*. Emerg Infect Dis. **17**(1): p. 30-7.
68. Haagsma, E.B., et al., *Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients*. Liver Transpl, 2009. **15**(10): p. 1225-8.
69. Pischke, S., et al., *Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients*. Liver Transpl. **16**(1): p. 74-82.
70. Buti, M., et al., *Are recipients of solid organ transplantation a high-risk population for hepatitis E virus infection?* Liver Transpl, 2010. **16**(1): p. 106-7; author reply 108.
71. Kamar, N., et al., *Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients*. N Engl J Med, 2008. **358**(8): p. 811-7.
72. Abravanel, F., et al., *Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections*. J Infect Dis, 2014. **209**(12): p. 1900-6.
73. Maylin, S., et al., *Prevalence of antibodies and RNA genome of hepatitis E virus in a cohort of French immunocompromised*. J Clin Virol. **53**(4): p. 346-9.
74. Jardi, R., et al., *HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain*. HIV Med, 2012. **13**(6): p. 379-83.
75. Buti, M., et al., *Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain*. Clin Vaccine Immunol, 2006. **13**(12): p. 1328-32.
76. Jacobs, C., et al., *Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in an urban population in Zambia: strong association with HIV and environmental enteropathy*. J Infect Dis. **209**(5): p. 652-7.
77. Feldt, T., et al., *Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon*. J Clin Virol. **58**(1): p. 18-23.
78. Renou, C., et al., *Hepatitis E virus in HIV-infected patients*. AIDS, 2010. **24**(10): p. 1493-9.
79. Kaba, M., et al., *Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus*. J Med Virol, 2011. **83**(10): p. 1704-16.
80. Keane, F., et al., *Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection*. HIV Med, 2012. **13**(1): p. 83-8.
81. Crum-Cianflone, N.F., et al., *Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons*. Emerg Infect Dis, 2012. **18**(3): p. 502-6.
82. Kenfak-Foguena, A., et al., *Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland*. Emerg Infect Dis. **17**(6): p. 1074-8.
83. Fujiwara, S., et al., *Chronic hepatitis E: a review of the literature*. J Viral Hepat, 2014. **21**(2): p. 78-89.
84. De Silva, S., et al., *Hepatitis E infection is an under recognized cause of acute decompensation in patients with chronic liver disease*. Dig Liver Dis, 2012. **44**(11): p. 930-4.

85. Kwo, P.Y., et al., *Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States*. Mayo Clin Proc, 1997. **72**(12): p. 1133-6.
86. Meng, X.J., *Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk*. Vet Microbiol. **140**(3-4): p. 256-65.
87. Fogeda, M., A. Avellon, and J.M. Echevarria, *Prevalence of specific antibody to hepatitis E virus in the general population of the community of Madrid, Spain*. J Med Virol. **84**(1): p. 71-4.
88. Kenfak-Foguena, A., et al., *Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland*. Emerg Infect Dis, 2011. **17**(6): p. 1074-8.
89. Rivero-Juarez, A., et al., *Incidence of liver damage of uncertain origin in HIV patients not co-infected with HCV/HBV*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e68953.
90. Ghabrah, T.M., et al., *Comparison of tests for antibody to hepatitis E virus*. J Med Virol, 1998. **55**(2): p. 134-7.
91. Madejon, A., et al., *Lack of hepatitis E virus infection in HIV patients with advanced immunodeficiency or idiopathic liver enzyme elevations*. J Viral Hepat, 2009. **16**(12): p. 895-6.
92. Hassing, R.J., et al., *Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands*. J Clin Virol, 2014. **60**(4): p. 408-10.

**ANEXO I. Publicaciones presentadas como mérito para la defensa de la tesis doctoral (Indicios de calidad)**

Rivero-Juarez A\*, **Martinez-Dueñas L\***, Martinez-Peinado A, Camacho A, Cifuentes C, Gordon A, Frias M, Torre-Cisneros J, Pineda JA, Rivero A. High hepatitis E virus seroprevalence with absence of chronic infection in HIV-infected patients. *Journal of Infection* 2015;(6): 624-30. ***IF (JCR 2015): 4.441 (Enfermedades Infecciosas: 13/78; Primer Cuartil)***

Rivero-Juarez A\*, **Martinez-Dueñas L\***, Martinez-Peinado A, Camacho A, Cifuentes C, Gordon A, Frias M, Torre-Cisneros J, Pineda JA, Rivero A. Absence of occult Hepatitis E virus infection among HIV immunosuppressed patients. *Journal of Infection* 2014; 70(6):680-3. ***IF (JCR 2015): 4.441 (Enfermedades Infecciosas: 13/78; Primer Cuartil)***

\*Autores con la misma contribución

## **Anexo II. Otras publicaciones derivadas del trabajo del doctorando**

Merchante N, Parra-Sanchez M, Rivero-Juarez A, Cifuentes C, Camacho A, Macias J, **Martinez-Dueñas L**, Perez-Navarro E, Rivero A, Pineda JA. High prevalence of antibodies against hepatitis E virus in HIV-infected patients with unexplained liver disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; [In press]. **IF (JCR 2015): 2,172. (Enfermedades Infecciosas: 53/78; Cuarto Cuartil)**

Rivero-Juarez A, Caruz A, Real LM, **Martinez-Dueñas L**, Marquez FJ, Frias M, Recio E, Gordon A, Pineda JA, Rivero A, Camacho A. Longitudinal evaluation of Hepatitis C viral persistence in HIV infected patients with spontaneous Hepatitis C clearance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2015 [In press]. **IF (JCR 2015): 2,668 (Enfermedades Infecciosas: 36/78; Segundo Cuartil)**

### **Anexo III. Comunicaciones presentadas en Congresos Internacionales derivadas del trabajo del doctorando**

Natural Killer KIR3DS1 is closely associated with Hepatitis C virus viral clearance and Sustained Virological Response in HIV/Hepatitis C virus<sup>+</sup> patients. Rivero-Juarez *et al.* Paper 698. 20<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 3-6 March, 2013, Atlanta (USA).

Absence of Hepatitis E virus chronic infection in HIV infected patients. Rivero-Juarez *et al.* Paper 633. 21<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 3-6 March, 2014, Boston (USA).

Incidence of Hepatitis E Virus in HIV-Infected Patients: A Longitudinal Prospective Study. Rivero-Juarez *et al.* Abstract 709. 22<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 23-26 February, 2014, Seattle (USA).

## **Anexo IV. Comunicaciones presentadas en Congresos Nacionales derivadas del trabajo del doctorando.**

Optimización del cribado de IgG anti-vhe en pacientes infectados por VIH. XV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Jaén, 12-14 diciembre de 2013.

Estudio coste beneficio del diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis E. XV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Jaén, 12-14 diciembre de 2013.

La infección crónica por el virus de la hepatitis E es infrecuente en pacientes infectados por VIH. XV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Jaén, 12-14 diciembre de 2013.

Ausencia de ARN-VHE en pacientes inmunodeprimidos infectados por VIH con serología anti-VHE negativa. XV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Jaén, 12-14 diciembre de 2013.

## RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL DE D<sup>a</sup> LORETO MARTÍNEZ-DUEÑAS LÓPEZ-MARÍN

### 1. Introducción o motivación de la tesis

La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) es probablemente la principal causa mundial de hepatitis aguda [1]. El VHE es un virus ARN del que se han descrito 4 genotipos de características epidemiológicas y clínicas diferentes [2]. Los genotipos 1 y 2 (VHE1/VHE2) se transmiten principalmente por el consumo de agua contaminada, y en menor medida por contacto persona-persona [3, 4], afectando exclusivamente a humanos en forma de brotes epidémicos [5]. Por el contrario, los genotipos 3 (VHE3) y 4 (VHE4) son infecciones zoonóticas y endémicas, cuyos reservorios son los suidos y otros animales de vida libre, transmitiéndose por contacto directo o consumo de carne de animales infectados [6, 7]. Estudios recientes realizados en mataderos y cadenas de producción alimentaria europeas sugieren que la presencia de VHE3 en productos animales para el consumo humano puede ser alta, y que la diseminación del VHE3 a humanos a través de esta vía podría llegar a ser importante [8, 9].

La expresión clínica de la infección por VHE es variable, oscilando desde formas asintomáticas hasta formas clínicas graves, especialmente en embarazadas, pacientes inmunodeprimidos y/o con patología hepática previa [10, 11]. De este modo se ha descrito que la infección por VHE puede jugar un importante papel en la evolución de pacientes con trasplante de órgano sólido [13, 14]. La infección por el VHE tiene un curso, comúnmente autolimitado. Sin embargo, la infección por VHE3/VHE4 en pacientes inmunodeprimidos (como trasplantados e infectados por el VIH) puede evolucionar a el desarrollo de hepatitis crónica con fibrosis progresiva, cirrosis hepática y enfermedad hepática terminal [15, 16]. Esta capacidad de cronificar no ha sido descrita en pacientes infectados por VHE1/VHE2 [5].

El primer caso de infección crónica por VHE en pacientes infectados por el VIH no se comunicó hasta el año 2009 [17], y desde entonces el número de casos publicados ha ido aumentando [18-23].

En un estudio realizado en Cataluña, que incluyó a 1280 sujetos, la

seroprevalencia de anticuerpos IgG frente al VHE fue del 7,3%. Sin embargo en el estudio solo se incluyeron 107 pacientes infectados por el VIH, no se determinó la existencia de ARN-VHE, ni se utilizaron técnicas serológicas confirmatorias de la presencia de anticuerpos frente al VHE [27]. Jardi et al en un estudio transversal realizado en 238 pacientes infectados por el VIH encontraron una seroprevalencia de anticuerpos IgG-VHE de 9% y la presencia de ARN-VHE en 3/238 pacientes [22]. Sin embargo, por el diseño del estudio no se pudo determinar si las infecciones por VHE detectadas eran infecciones recientes, transitorias ó crónicas.

En un estudio realizado en Suiza que incluyó a 735 pacientes infectados por el VIH se encontró una prevalencia de 2,6% y se identificó 1 paciente con infección crónica por VHE [19]. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela ya que la técnica serológica empleada en el estudio por su baja sensibilidad pudo infradeterminar la prevalencia de infección por VHE [28]. Kaba et al, en un estudio realizado en 184 pacientes infectados por el VIH de Francia encontraron una prevalencia de anticuerpos frente a VHE (ELISA y Western-Blot) del 4,4% en 184 pacientes infectados por el VIH [20]. Por su parte, Renoud et al en un estudio realizado en Francia que incluyó a 245 pacientes infectados por el VIH encontraron una prevalencia de anticuerpos frente a VHE del 6% y no identificaron casos de infección crónica [18]. Por último, en un reciente estudio retrospectivo en el que se incluyeron 1544 pacientes infectados por VIH, se comprobó una alta prevalencia de seropositividad frente al VHE en Ghana (45,3%) y Camerun (14,2%) [29].

Existen varios grupos internacionales que trabajan específicamente en el campo de la infección por VHE (Dr. Hoofnagle [USA], Dr. Dalton [UK], Dr. Aggarwal [India] y Dr. Kamar [Francia]).

La seroprevalencia del virus Hepatitis E (VHE) y su capacidad de cronificación en pacientes infectados por VIH no se ha establecido. Por lo tanto, se desconoce la magnitud de esta enfermedad emergente en esta población. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la situación serológica/inmunológica respecto a VHE en pacientes infectados por VIH y los factores de riesgo asociados.

El objetivo del presente proyecto de tesis doctoral es determinar la seroprevalencia de infección por VHE en pacientes infectados por el VIH e identificar los factores de

riesgo asociados.

## 2. contenido de la investigación

Estudio prospectivo, longitudinal, de cohortes. Se incluyeron todos aquellos pacientes infectados por VIH. En todos los pacientes incluidos en el estudio se determinó IgG/IgM anti-VHE mediante ELISA (Wantai HEV IgG ELISA®). En aquellos pacientes en los que se confirmó la presencia de IgG/IgM anti-VHE mediante Western-Blot se realizó una determinación de ARN-VHE mediante RT-PCR. En aquellos pacientes en los que se amplificó el ARN-VHE se realizó una segunda RT-PCR a los 6 meses, para identificar las infecciones crónicas.

Resultados: Se incluyeron 894 pacientes infectados por VIH. De estos pacientes, 399 (44.6%) eran mono infectados por VIH; 462 (51.6%) coinfectados por VIH/VHC; 12 (1,3%) coinfectados VIH/VHB; y 21 (2.3%) estaban coinfectados por VIH/VHC/VHB. De los 189 pacientes con serología positiva, en 88 pacientes se confirmó IgG/IgM anti-VHE. La seroprevalencia global de VHE en nuestra población fue del 9.8% (95% IC: 8.02%-11.9%). De ellos, se amplificó ARN-VHE en 5 pacientes (0.5%; 95% IC: 0.2%-1.2%). Esto supone el 5.7% (95% IC: 2.1%-12.1%) de los pacientes IgG/IgM anti-VHE positivos. Ninguno de estos pacientes presentó ARN-VHE detectable a los 6 meses. La edad fue el único factor que se asoció con la seropositividad VHE.

### 3.conclusión

- Aunque la infección por VHE es frecuente en pacientes infectados por VIH, el desarrollo de infección crónica por VHE debe considerarse como una enfermedad hepática poco común en esta población.
- En nuestro estudio no se ha detectado la presencia de ARN-VHE en pacientes inmunodeprimidos infectados por VIH con ausencia de anticuerpos anti-VHE.

### 4. bibliografía

[1] Kamar N et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 30: 2477-2488

[2] Teshale EH, Hu DJ and Holmberg SD. The two faces of Hepatitis E virus. *Clin Infec Dis* 2010; 51: 328-334

[3] Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 126–29.

[4] Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in northern Uganda. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1006-1010.

[5] Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *New Engl J Med* 2012; 367: 1237-44.

[6] Pavo N, Mansuy JM. Hepatitis E virus in high income countries. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 521-527

[7] Pavo N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risk. *Vet Res* 2010; 41: 46

[8] Di Bartolo I, Diez-Valcarce M, Vasickova P, et al. Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy and Spain. 2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1282-9.

[9] Berto A, Grierson S, Hakze-van der Honing R, et al. Hepatitis E virus in pork liver sausage. France. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 264-6.

[10] Sharapov MB, Favorov MO, Yashina TL, et al. Acute viral hepatitis morbidity and mortality associated with hepatitis E virus infection: Uzbekistan surveillance data. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 35.

[11] Acharya SK, Sharma PK, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007; 46: 387-394.

[12] Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007; 369:

[13] Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-

transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; **358**: 811–17.

[14] Kamar N, Legrand-Abravanel, Izipet J and Rostaing L. Hepatitis E virus: What transplant physicians should know. *Am J Transplant* 2012; **12**: 2281–2287.

[15] Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in livertransplantrecipients. *LiverTranspl* 2008; **14**: 547–53.

[16] Gérolami R, Moal V, Picard C, Colson P. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. *J Hepatol* 2009; **50**: 622–24.

[17] Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1025–27.

[18] Renou C, Lafeuillade A, Cadranel JF, et al, and the ANGH. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. *AIDS* 2010; **24**: 1493–99.

[19] Kenfak-Foguena A, Schöni-Affolter F, Bürgisser P, et al, and the Data Center of the Swiss HIV Cohort Study, Lausanne, Switzerland. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2011; **17**: 1074–78.

[20] Kaba M, Richet H, Ravaux I, et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 2011; **83**: 1704–16.

[21] Keane F, Gompels M, Bendall R, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2012; **13**: 83–88.

[22] Jardi R, Crespo M, Homs M, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Medicine* 2012; **13**: 379–83.

[23] Rivero-Juarez A, Camacho A, Merchante N, et al. Incidence of liver damage of uncertain origin in HIV patients not co-infected with HCV/HBV. *PLoS ONE* 2013 [In press].

[24] Neukam K, Barreiro P, Macias J, et al. Chronic Hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis* 2013 [In press]

[25] Lacombe K, Rockstroh J. [HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges](#). *Gut*. 2012; **61** Suppl 1: i47–58

[26] Jagjit Singh GK, Ijaz S, Rockwood N, et al. Chronic Hepatitis E as a cause for cryptogenic cirrhosis in HIV. *J Infect* 2013; **66**: 103–6.

[27] Buti M, Domínguez A, Plans P, et al. Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2006; **13**: 1328–1332

[28] Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton HA. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol* 2010; **82**: 799–805

[29] Feldt T, Sarfo FS, Zoufaly A, et al. Hepatitis E virus in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. *J Clin Virol* 2013; doi:10.1016/j.jcv.2013.05.004

## 1. Introduction:

Infection with the hepatitis E virus (HEV) is probably the leading cause of acute hepatitis [1]. HEV is a virus RNA as described four genotypes and different epidemiological [2] clinics. Genotypes 1 and 2 (VHE1 / VHE2) are mainly transmitted by drinking contaminated water, and to a lesser extent by person-person contact [3, 4], affecting only humans in the form of outbreaks [5]. By contrast, genotypes 3 (VHE3) and 4 (VHE4) are zoonotic and endemic infections, whose reservoirs are swine and other free-living animals, transmitted by direct contact or consumption of meat from infected animals [6, 7]. Recent studies in slaughterhouses and chains of European food production suggest that the presence of VHE3 in animal products for human consumption may be high, and chelates spread of VHE3 to humans through this route could become important [8, 9] .

The clinical expression of HEV infection is variable, ranging from asymptomatic to severe clinical forms, especially for pregnant, immunocompromised patients and / or previous liver disease [10, 11] .. Thus described the infection HEV can play an important role in the evolution deapacientes with solid organ transplantation [13, 14]. HEV infection has a course, commonly-limiting. However, infection VHE3 / VHE4 in immunosuppressed patients (such as transplant recipients and HIV-infected) may progress to develop chronic hepatitis with progressive fibrosis, liver cirrhosis and end-stage liver disease [15, 16]. This ability cronificar not been described in patients infected VHE1 / VHE2 [5].

The first case of chronic HEV infection in HIV-infected patients was not reported until 2009 [17], and since then the number of reported cases has increased [18-23]. In a study in Catalonia, which included 1280 subjects, the seroprevalence of IgG antibodies to HEV was 7.3%. However in the study only 107 HIV infected patients were included, not the existence of RNA-HEV was determined, or serological techniques confirmatory of the presence of antibodies were used EHV [27]. Jardi et al in a cross-sectional study in 238 HIV-infected patients found a seroprevalence-HEV antibodies of 9% and the presence of HEV RNA in 3/238 patients [22]. However, the study design could not be determined if HEV infections detected were recent infections, chronic or transitory.

In a Swiss study that included 735 patients with HIV prevalence of 2.6% it was found, and 1 patient with chronic HEV infection was identified by [19]. However, these results should be treated with caution as the serological technique used in the study because of its low sensitivity could infradeterminar the prevalence of HEV infection [28]. Kaba et al, in a study of 184 HIV-infected patients in France found a prevalence of antibodies to HEV (ELISA and Western Blot) of 4.4% in 184 patients with HIV infection [20]. Meanwhile, Renoud et al in a study in France that included 245 HIV-infected patients found a prevalence of antibodies to HEV 6% and no identified cases of chronic infection [18]. Finally, in a recent retrospective study involving 1544 HIV-infected patients were included, a high prevalence of seropositivity was found EHV in Ghana (45.3%) and Cameroon (14.2%) [29].

Several international groups working specifically in the field of HEV infection (Dr. Hoofnagle [USA], Dr. Dalton [UK], Dr. Aggarwal [India] and Dr. Kamar [France]).

Seroprevalence Hepatitis E (HEV) virus and its ability to chronicity in infected HIV patients has not been established. Therefore, the magnitude of this emerging disease in this population is unknown. The aim of this study was to evaluate the serological / immunological situation regarding HEV in patients infected with HIV and associated risk factors.

The objective of this project is to determine the seroprevalence of HEV infection in HIV-infected and to identify risk factors associated with patients.

## 2. The content of research

prospective, longitudinal cohort study. those HIV-infected patients were included. All patients included in the study IgG / IgM anti-HEV was determined by ELISA (HEV IgG Wantai ELISA®). In those patients in whom the presence of IgG / IgM anti-HEV by Western blotting confirmed a determination of HEV RNA by RT-PCR was performed. In patients in which the RNA-HEV a second RT-PCR was performed at 6 months, to identify amplified chronic infections.

Results: 894 HIV-infected patients were included. Of these patients, 399 (44.6%) were HIV monoinfected; 462 (51.6%) coinfecting with HIV / HCV; 12 (1.3%) coinfecting HIV / HBV; and 21 (2.3%) were coinfecting with HIV / HCV / HBV. Of the 189 patients with positive serology in 88 patients IgG / IgM anti-HEV it was confirmed. The overall seroprevalence of HEV in our population was 9.8% (95% CI: 8.02% -11.9%). Of these, HEV RNA was amplified in 5 patients (0.5%; 95% CI: 0.2% -1.2%). This represents 5.7% (95% CI: 2.1% -12.1%) of IgG / IgM anti-HEV positive patients. None of these patients had detectable HEV RNA at 6 months. Age was the only factor associated with HEV seropositivity.

### 3. Conclusión

Although HEV infection is frequent in HIV-infected patients, the development of chronic HEV infection should be considered a rare liver disease in this population.

In our study we have not detected the presence of RNA-HEV in immunosuppressed HIV-infected patients with no anti-HEV antibodies.

### 4. bibliografía

[1] Kamar N et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 30: 2477-2488

[2] Teshale EH, Hu DJ and Holmberg SD. The two faces of Hepatitis E virus. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 328-334

[3] Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 126–29.

[4] Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in northern Uganda. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1006-1010.

[5] Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *New Engl J Med* 2012; 367: 1237-44.

[6] Pavo N, Mansuy JM. Hepatitis E virus in high income countries. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 521-527

[7] Pavo N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risk. *Vet Res* 2010; 41: 46

[8] Di Bartolo I, Diez-Valcarce M, Vasickova P, et al. Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy and Spain. 2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1282-9.

[9] Berto A, Grierson S, Hakze-van der Honing R, et al. Hepatitis E virus in pork livers sausage. France. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 264-6.

[10] Sharapov MB, Favorov MO, Yashina TL, et al. Acute viral hepatitis morbidity and mortality associated with hepatitis E virus infection: Uzbekistan surveillance data. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 35.

[11] Acharya SK, Sharma PK, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007; 46: 387-394.

[12] Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007; 369:

- [13] Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; **358**: 811–17.
- [14] Kamar N, Legrand-Abravanel, Izipet J and Rostaing L. Hepatitis E virus: What transplant physicians should know. *Am J Transplant* 2012; **12**: 2281–2287.
- [15] Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in livertransplantrecipients. *LiverTranspl*2008; **14**: 547–53.
- [16] Gérolami R, Moal V, Picard C, Colson P. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. *J Hepatol* 2009; **50**: 622–24.
- [17] Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1025–27.
- [18] Renou C, Lafeuillade A, Cadranel JF, et al, and the ANGH. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. *AIDS* 2010; **24**: 1493–99.
- [19] Kenfak-Foguena A, Schöni-Affolter F, Bürgisser P, et al, and the Data Center of the Swiss HIV Cohort Study, Lausanne, Switzerland. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2011; **17**: 1074–78.
- [20] Kaba M, Richet H, Ravaux I, et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol*2011; **83**: 1704–16.
- [21] Keane F, Gompels M, Bendall R, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2012; **13**: 83–88.
- [22] Jardi R, Crespo M, Homs M, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Medicine* 2012; **13**: 379-83.
- [23] Rivero-Juarez A, Camacho A, Merchante N, et al. Incidence of liver damage of uncertain origin in HIV patients not co-infected with HCV/HBV. *PLoS ONE* 2013 [In press].
- [24] Neukam K, Barreiro P, Macias J, et al. Chronic Hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis* 2013 [In press]
- [25] Lacombe K, Rockstroh J. [HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges](#). *Gut*. 2012; 61 Suppl 1: i47-58
- [26] Jagjit Singh GK, Ijaz S, Rockwood N, et al. Chronic Hepatitis E as a cause for cryptogenic cirrosis in HIV. *J Infect* 2013; **66**:103-6.
- [27] Buti M, Domínguez A, Plans P, et al. Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2006; **13**: 1328-1332
- [28] Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton HA. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol* 2010; **82**: 799-805
- [29] Feldt T, Sarfo FS, Zoufaly A, et al. Hepatitis E virus in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. *J Clin Virol* 2013; doi.10.1016/j.jcv.2013.05.004