

ACTUALIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS E

EPIDEMIOLOGICAL UPDATE OF HEPATITIS A AND HEPATITIS E VIRUS

A.J. García-Ferreira, A. Ortega-Alonso, A.M. García-García, M. García-Cortés

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Resumen

Los virus de la hepatitis A y E han estado clásicamente relacionados con el mecanismo de transmisión fecal-oral, característica de países endémicos. El aumento de las condiciones higiénicas en nuestro entorno había supuesto una importante disminución de los casos de infección por estos patógenos. Sin embargo, en la actualidad, la epidemiología de estas infecciones está cambiando debido a nuevas vías de contagio en Europa. En el caso de la hepatitis A, están aumentando los casos debidos a la transmisión por vía sexual, especialmente en hombres que tienen sexo con hombres. El virus de la hepatitis E en los países desarrollados se considera una zoonosis, donde la transmisión se produce fundamentalmente por ingesta de carne de animales contaminados. Además, cabe destacar el aumento de casos relacionados con transfusiones y tiene riesgo de cronicidad en ciertos grupos de pacientes. Los cambios descritos deberían promover la implantación de nuevas estrategias de diagnóstico, manejo y prevención de estas enfermedades.

Palabras clave: virus hepatitis A, virus Hepatitis E, epidemiología, hombres que tienen sexo con hombres.

Abstract

Hepatitis A and E viruses have been classically linked to the fecal-oral transmission mechanism, characteristic of endemic countries. The increase in hygiene conditions in our environment had led to a significant decrease in cases of infection by these pathogens. However, the epidemiology of these infections is currently changing due to new routes of transmission in Europe. In the case of hepatitis A, cases due to sexual transmission are increasing, especially among men who have sex with men. Hepatitis E virus in developed countries is considered a zoonosis, where transmission occurs primarily through the ingestion of meat from contaminated animals. In addition, there is an increase in transfusion-related cases and a risk of chronicity in certain groups of patients. The changes described should promote the implementation of new strategies for the diagnosis, management and prevention of these diseases.

Keywords: hepatitis A virus, hepatitis E virus, epidemiology, men who have sex with men.

Introducción

La vía de transmisión clásica de los virus de la hepatitis A y E es la fecal-oral, más prevalente en países subdesarrollados. Sin embargo, nuevas vías de contagio están produciendo un cambio en la epidemiología de estas infecciones. El objetivo de este artículo es revisar los datos actualizados sobre la epidemiología de las hepatitis A y E.

CORRESPONDENCIA

Alejandro José García Ferreira
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
alejandrogarciaferreira89@gmail.com

Fecha de envío: 27/02/2018
Fecha de aceptación: 11/03/2018

Virus de la hepatitis A

El virus de la hepatitis A (VHA) produce un cuadro infeccioso agudo generalmente autolimitado en el ser humano. La transmisión es predominantemente feco-oral a través de aguas o alimentos contaminados; aunque también puede producirse por contacto interpersonal. La transmisión sexual ha estado asociada a brotes epidémicos en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) desde 1980¹, algunos de ellos en España²⁻⁴; si bien hasta el año 2016, en relación al brote epidémico que ha habido en Europa⁵, no se había producido una epidemia de tal magnitud con este factor de riesgo como principal desencadenante. También hay descritos brotes en adictos a drogas por vía parenteral, asociados a instrumental médico infectado, y por transfusiones sanguíneas⁶. La infección suele ser asintomática o leve en niños, presentándose de forma más severa en adultos. El periodo medio de incubación es de 28 días y el momento de máxima infectividad se encuentra en la segunda mitad del periodo de incubación (cuando aún permanecen asintomáticos) considerando que, a partir de la semana de comenzar la ictericia, la mayoría de los casos se consideran no contagiosos. El diagnóstico se realiza mediante exámenes serológicos, siendo la presencia de IgM anti-VHA o ARN-VHA indicativos de infección aguda⁷. No existe tratamiento específico para la infección aguda por Hepatitis A. Aplicar medidas estrictas de control de la higiene personal, evitar contactos de riesgo y la administración de la vacuna a personas expuestas han demostrado ser medidas efectivas para prevenir nuevos casos. La inmunización activa y pasiva es efectiva si se administra antes de las dos semanas después de la exposición⁸.

Epidemiología

Aproximadamente 1,5 millones de personas se infectan anualmente del VHA⁹ en todo el mundo. El virus es relativamente resistente a la congelación, pH bajo y al calor moderado, así como a agentes físicos y químicos¹⁰. Por ello, tiene la habilidad de sobrevivir en la piel del ser humano, superficies, alimentos y aguas residuales. El incremento a nivel mundial de las condiciones higiénico-sanitarias ha cambiado la edad de presentación de esta enfermedad, pasando de ser una enfermedad eminentemente pediátrica a afectar a adultos o personas mayores.

La paradoja epidemiológica

Tradicionalmente se ha clasificado la endemidad de la hepatitis A en zonas de baja, intermedia y alta endemidad basadas en la seroprevalencia IgG del VHA¹¹. La paradoja epidemiológica consiste¹² en que aquellos países con un mayor seroprevalencia, y por lo tanto alta endemidad, son países con mayores niveles de población inmunizada. De hecho, las infecciones en niños son típicamente asintomáticas. Por ello, en zonas de alta endemidad la mayoría de la población se infecta a edades tempranas, por lo que las infecciones en población adulta son muy infrecuentes. Por ejemplo, en el caso del África subsahariana, el 90% de los individuos son IgG positivos para el VHA a la edad de diez años⁹.

Los cambios en la epidemiología de la VHA en las últimas décadas, ha hecho que en las áreas de baja endemidad como EE.UU. y Europa haya mayor afectación en adultos y gente de mayor edad^{13,14}. Los niveles de virus circulando en la población son bajos por lo que hay una mayor susceptibilidad de los individuos

para sufrir la enfermedad¹³. Estos cambios conllevan un aumento del número de infecciones sintomáticas y sobre todo en pacientes de mayor edad, cuyas consecuencias suelen ser más graves^{14,15}. Por ejemplo, en la encuesta norteamericana nacional para la salud y la nutrición (NHANES en sus siglas en inglés¹⁶) donde también se recolectaban muestras de suero de población general, se evidenció una disminución de la inmunidad para VHA en los adultos entre 50 y 59 años, comparando con los estudios realizados entre 1999 y 2006. De hecho, según datos recientes en EE.UU., hay una tendencia al alza en el número de hospitalizaciones a causa de VHA en la última década¹⁴.

Modelos predictivos basados en datos holandeses¹⁷ confirman estos hallazgos y concluyen que, para el año 2030, el 23,5% de todas las nuevas infecciones del VHA ocurrirán en individuos mayores de 55 años, comparado con el año 2000, cuando esta cifra era del 5,5%. Teniendo en cuenta estos datos, es lógico concluir que veremos en los próximos años un aumento de los casos graves en la población de esta edad al envejecer la franja poblacional no sensibilizada a dicho virus y a la disminución del contagio en pacientes jóvenes, fundamentalmente niños.

A su vez, se están evidenciando un aumento de casos en Europa en la última década⁶ secundarios a los movimientos migratorios y a la aparición de nuevos grupos de riesgo, como hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

Epidemia en Europa

En enero de 2017^{5,18}, se habían descrito 37 casos de hepatitis A en pacientes HSH en todo Reino Unido, de los cuales nueve (24,3%) referían haber viajado recientemente a España y haber tenido relaciones sexuales de riesgo. Otros países como Irlanda, Suecia y Alemania también han descrito casos con viajeros recientes a nuestro país, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) ha descrito dos brotes epidemiológicos en Europa en el 2016^{5,19}. En relación a la denominada Cepa 119 se han descrito 24 casos en Reino Unido de genotipo IA secuencia VRD_521_2016, 22 de ellos varones entre 19 y 63 años con una edad media de 35 años, de los cuales el 79% declaraban ser HSH. Ocho de dichos casos habían viajado a España durante el periodo de incubación de la enfermedad. Tanto en Irlanda como en Suecia se publicó un caso con antecedente de viaje reciente a nuestro país. Si bien en Italia y en España ha habido un aumento del número de casos reportados, no se han realizado estudios genotípicos que permitan asociar estos casos al evento anterior.

En cuanto a la cepa 2, se relaciona con el genotipo IA secuencia RIVM-HAV16-090, el cual se ha descrito en diez de los trece casos analizados genotípicamente, de un total de 48 casos en Holanda²⁰ durante la celebración del "Europride" en julio de 2016. 17 (35%) de ellos referían ser HSH con una edad media de 35 años. Entre los 29 casos de varones no HSH, la media de edad era inferior (20 años) y la mayoría eran originarios de países como Turquía, Rumanía o Marruecos. En Reino Unido se han descrito trece casos con esta cepa, doce de ellos hombres con una edad media de 39 años, de los cuales el 75% declaraban ser HSH. Siete de dichos casos habían viajado a España durante el periodo de incubación y dos de ellos, a Alemania. Comparándolo con otras cohortes previas,

como un estudio epidemiológico realizado en España entre el año 2010 y 2014²¹, se puede apreciar como la proporción entre hombres y mujeres era casi igualitaria (41% de mujeres) con una edad media inferior a la referida en las cohortes europeas descritas anteriormente (24,48 años vs. 35,7 años), lo que pone de manifiesto las diferencias epidemiológicas entre los brotes feco-orales clásicos y los asociados con relaciones sexuales de riesgo. Si comparamos con estudios realizados en países en vías de desarrollo, se evidencia como la epidemiología tampoco se relaciona con el brote europeo, estando más en relación a lo descrito en España hasta el año 2014. En China se describe como principal factor de riesgo para padecer la enfermedad no estar vacunado y la realización de trabajos agrícolas²², algo similar sucede en países como Taiwán²³ con edades medias de contagio de la enfermedad más bajas y con el mecanismo feco-oral como principal vía de contagio. Cabe destacar que recientemente en Taiwán se ha descrito un brote de 1.000 casos en el norte del país. El 70% de los casos eran HSH, 60% VIH positivos y un 60% de ellos asociaba enfermedades de transmisión sexual como sífilis o gonorrea. El subgenotipo causante de dicho brote fue el IA, el mismo que ha causado el brote en Europa, con una epidemiología muy similar a dichas cohortes^{24,25}.

También fuera de Europa se ha descrito en 2016 en Tel Aviv (Israel)²⁶ un brote de hepatitis A en 19 pacientes, 18 de ellos varones, 17 de los cuales reconocían relaciones HSH. La única mujer refería un viaje reciente a la India y el análisis genético dió como resultado una cepa típica de dicho país distinta de la europea. La media de edad de los casos fue de 48,5 años. Se analizaron los subtipos de catorce pacientes, ocho de ellos pertenecían a la cepa 2 descrita en Europa y seis a la cepa 1. Un total de tres pacientes habían viajado recientemente a Europa. A su vez, en Berlín²⁷, se han observado nuevos casos. El 20 de enero de 2017, ya se registraban 38 nuevos casos de hepatitis A notificados desde noviembre de 2016. De éstos, 37 eran hombres y una mujer. La orientación sexual es conocida en 32 casos (31 hombres, una mujer). De éstos, 30 de los hombres declaraban ser HSH. En los casos descritos en Múnich y Frankfurt se identificó una cepa distinta a las dos descritas en Europa (Secuencia V16-25801). Aproximadamente un tercio de los hombres diagnosticados en Berlín declaró que acudían a salas de encuentros sexuales, no estaban vacunados o solamente habían recibido una dosis de la vacuna de la hepatitis A.

En España se ha publicado recientemente dos artículos en relación con brotes epidémicos: uno en Málaga²⁸ con 51 pacientes (55% HSH); y otro en Barcelona²⁹, de similares características, con 46 pacientes, 67% de ellos HSH, todos ellos infectados por el subgenotipo IA, el mismo que en los brotes europeos.

Las novedades descritas, hacen necesario plantear medidas preventivas no solo en la población inmunocomprometida o en viajeros a países de alta prevalencia, sino a población adulta sin factores de riesgo que pueden estar expuestos a este virus. Finalmente, dado que desde el punto de vista serológico no se puede distinguir si un sujeto ha padecido la enfermedad o ha sido vacunado, es complicado planificar medidas epidemiológicas para conseguir la inmunización de la población, salvo si se realiza en edad pediátrica.

Virus de la hepatitis E

La hepatitis E fue identificada como una epidemia de hepatitis no-A no-B en Cachemira (India) en 1978³⁰, afectando a 52.000 pacientes con 1.700 fallecimientos, sobre todo en mujeres embarazadas. Desde entonces ha habido múltiples avances en relación a su epidemiología, prevención y tratamiento³¹.

El virus de la hepatitis E (VHE) es un ARN virus que fue originariamente incluido dentro de la familia *picornaviridae*³² junto al VHA, posteriormente tras varios estudios genéticos se creó la familia *herpeviridae*³³, incluyendo en dicho grupo a los genotipos que infectan sólo al ser humano (genotipo VHE-1 y VHE-2), a cerdos y a humanos (genotipo VHE-3 y VHE-4), jabalíes (genotipo VHE-5 y VHE-6) y a dromedarios (genotipo VHE-7). También se incluyen en este grupo distintos genotipos aviares que no afectan a los seres humanos³³.

Reservorios animales

Ya en 1997 se identificó en cerdos de EE.UU. este virus³⁴, estando presente actualmente en todas las granjas comerciales de cerdos del mundo³⁵, fundamentalmente por genotipo 3 y 4, los cuales tienen potencial para infectar al ser humano. El VHE-3 se ha detectado en jabalíes salvajes en Japón y Europa^{36,37}, con una prevalencia que ronda del 12% al 42,7% para IgG anti VHE y del 2,5% al 25% para ARN del VHE. Este genotipo también se ha encontrado en el ciervo sika (*cervus nippon*³⁸) en Japón y en el ciervo rojo (*cervus elaphus*³⁹) en Holanda. En China⁴⁰ y algunas zonas de EE.UU.⁴¹ se han descrito conejos salvajes infectados por este genotipo, por lo que la posibilidad de contagio por zoonosis existe en estas poblaciones. En cuanto al genotipo VHE-7, presente en los dromedarios, aunque tradicionalmente no se había descrito casos de infecciones en humanos, recientemente se ha confirmado una hepatitis crónica E post-trasplante en un paciente trasplantado hepático en Oriente Medio, el cual ingería a menudo carne y leche de camello⁴².

Distribución global

La distribución epidemiológica del VHE se divide en cuatro áreas distintivas: zona hiperendémica, zona endémica, zona de patrón distintivo y zona esporádica, que se describen a continuación.

Zona hiperendémica

Incluye países del sur de Asia (India, Bangladesh, Bután, Nepal, Pakistán), sureste asiático (Camboya, Indonesia, Tailandia, Vietnam), Asia central (Kazajistán, Uzbekistán), Norte de África (Argelia, Marruecos, Túnez) y en el este y oeste africano. En todos estos países la infección es mayoritariamente secundaria al VHE-1. En México, también considerada zona hiperendémica, el genotipo predominante es el VHE-231.

Zona endémica

En esta área se sitúan países del Medio Oriente (Turquía, Arabia Saudita, Irán), algunas regiones del sureste asiático (Singapur) y Sudamérica (Brasil, Argentina, Ecuador). En estos países el VHE es responsable de un cuarto de todos los casos de hepatitis aguda, si bien no se han descrito epidemias secundarias a este virus⁴³.

Zona de patrón distintivo

La epidemiología del VHE en Egipto⁴⁴ es diferente a otras regiones del mundo, dado que la enfermedad suele ocurrir a edades muy tempranas de la vida y la seroprevalencia de la enfermedad es superponible a la del VHA. Las infecciones en mujeres embarazadas suelen ser asintomáticas o leves. Generalmente secundario al genotipo VHE-1, con subtipos específicos no vistos en la población asiática.

Zona esporádica

El diagnóstico de la hepatitis E autóctona en países desarrollados está aumentando⁴⁵, generalmente causadas por el VHE-3 y VHE-4⁴⁶⁻⁴⁸. Cada año se reportan entre 50 y 100 casos de hepatitis E en Francia, Alemania y Reino Unido; sin embargo, al analizar datos de la seroprevalencia de la enfermedad vemos que muchos casos no son diagnosticados⁴⁹, ya sea por ser asintomáticos, por baja sospecha clínica o por ser confundidos con toxicidad hepática medicamentosa.

Enfermedad en países en vía de desarrollo

En el año 2005, el VHE-1 y VHE-2 se estimaba que afectaba de forma endémica al 71% de la población mundial, con una incidencia anual de 20 millones de infecciones, de los cuales, 3,4 millones de casos fueron sintomáticos, hubo 70.000 fallecimientos y 3.000 abortos secundarios a esta enfermedad⁵⁰. Hay que tener en cuenta que la frecuencia de la enfermedad en esta población es del 6%, presentando los anticuerpos del VHE una respuesta dinámica, con la pérdida de los mismos después del tiempo en un porcentaje considerable de la población; habiéndose reportado reinfecciones por VHE, aunque es difícil calcular su impacto por las condiciones sanitarias de estos países⁵¹.

En países con pocos recursos, la hepatitis E cursa en forma de epidemias masivas con ictericia, generalmente por ingesta de aguas contaminadas por el alcantarillado³¹, lo cual representa un problema de salud importante en estos países. En un periodo de cuatro años (1978-1982) se sucedieron cuatro epidemias de hepatitis E en Cachemira (India) causando 1.700 muertes.

La incidencia de la enfermedad se ha calculado en 45 casos por 1.000 personas/año 51 y afecta a 2,2 millones de personas anualmente sólo en la India. Aproximadamente el 43% de todas las causas de hepatitis agudas fulminantes son secundarias a dicho virus⁵².

Una de las características principales de la infección en países endémicos y epidémicos es la alta prevalencia y mortalidad en embarazadas⁵³, de manera que es ocho veces más frecuente y el fallo hepático agudo es trece veces más frecuente comparado

con la población tanto masculina como femenina de la misma edad. Se produce fallo hepático fulminante en el 44,4% de las mujeres en el tercer trimestre. Característicamente presenta una rápida progresión, alta prevalencia de edema cerebral y enclavamiento cerebeloso, así como mayor frecuencia de coagulación vascular diseminada, constituyendo el llamado "*Fenómeno Scharzman-like*"⁵³.

Además, el VHE produce un aumento de incidencia de muerte fetal y perinatal, existiendo varios estudios que demuestran la transmisión intrauterina del mismo. En cuanto a los pacientes cirróticos, hay estudios en la India que estiman que el 21% de los mismos contraen el VHE, desarrollando un fallo hepático progresivo de rápida instauración con una mortalidad a los treinta días de aproximadamente el 34%^{53,54}.

Enfermedad en países industrializados

Ya es la primera causa de hepatitis aguda en países como Escocia⁵⁵. En nuestro entorno, un estudio demostró que el 16% de las hepatitis agudas del área de Barcelona en el año 2014 fueron secundarias al VHE, comparando con el año 1990, cuando no se había descrito ningún caso⁵⁶, por lo que estamos hablando de una enfermedad emergente.

El VHE en los países del llamado primer mundo suele ser confundido a menudo con toxicidad hepática medicamentosa (DILI), fundamentalmente por la baja sospecha clínica de los médicos que atienden a estos pacientes. A este respecto, cabe destacar un estudio donde se realizó ARN-VHE en 47 pacientes diagnosticados de DILI, de los cuales seis (13%) fueron positivos; por otro lado, de 45 pacientes finalmente diagnosticados de hepatitis aguda por VHE, 10 (22%) inicialmente fueron catalogados como DILI⁵⁷.

La mayoría de las infecciones ocurren en pacientes mayores, los cuales suelen presentar enfermedad hepática más severa, con un mayor número de complicaciones (15%) y fallo hepático agudo (8-11%)⁵⁸. Se han descrito infecciones en pacientes con hepatopatía alcohólica cirrótica y no cirrótica con una mortalidad cercana al 70%⁵⁹. Sin embargo, no se han descrito casos de enfermedad severa en embarazadas en estos países.

El VHE-3 causa viremia prolongada, hepatitis crónica y fibrosis hepática que puede producir cirrosis en un subgrupo de pacientes inmunocomprometidos⁶⁰, lo que incluye a pacientes trasplantados de órgano sólido, VIH positivo con CD4 <250 y aquellos con neoplasias hematológicas. El hecho de mantener una viremia positiva más allá del tercer mes sugiere hepatitis crónica E. Se ha estimado la prevalencia de RNA VHE+ en pacientes trasplantados europeos entre el 0,9% y el 3,5%, la mayoría de los cuales permanecen asintomáticos, con hipertransaminasemias leves; aun así, en algunos casos la hepatitis crónica por VHE progresa rápidamente a fibrosis y cirrosis en un periodo de 2-3 años. Se observó en un estudio que de 85 pacientes trasplantados infectados por VHE-3, 29 tuvieron una enfermedad autolimitada, 56 desarrollaron viremia crónica con enfermedad hepática leve y nueve pacientes tuvieron fibrosis hepática y cirrosis. Múltiples factores, como el uso de tacrólimus como inmunosupresor, la trombocitopenia y bajo nivel de CD4 en pacientes VIH+ fueron predictores de alto riesgo para progresión a cirrosis⁶¹.

Por todo ello, debería analizarse la idoneidad de analizar este virus en todos los casos de hepatitis aguda. Varios autores recomiendan realizarlo de manera rutinaria⁶², y en caso de no poder hacerse, realizarlo siempre en pacientes mayores de 60 años, hepatitis agudas colestásicas, pacientes inmunocomprometidos o aquellos que presenten manifestaciones extrahepáticas, sospecha de daño hepático secundario a fármacos y en todas las hepatitis agudas sobre crónicas, dada la mayor gravedad de las mismas.

Modo de transmisión

Infección por aguas contaminadas

En países con pocos recursos³¹, esta infección generalmente se transmite a través de agua contaminada por alcantarillado, muchas veces secundario a un desastre medioambiental como lluvias abundantes monzónicas, inundaciones, contaminación de las fuentes de agua por sobrepoblación y crecimiento de centros urbanos sin control o por vaciamiento del alcantarillado directamente sobre las fuentes de agua (ríos, lagos, etc.). En estos casos, la mejor medida para controlar la epidemia es evitar esta contaminación.

Transmisión persona a persona

Es controvertido el hecho de si es posible el contagio entre personas de este virus⁶³, ya que no existen oleadas secundarias de hepatitis tras una epidemia del virus. Aun así, las epidemias ocurren por la contaminación del suministro de agua y toda la comunidad se expone a la vez al mismo, por lo que se postula que no se produce una segunda oleada por estar todos los sujetos ya infectados de dicha enfermedad.

En el caso de las infecciones esporádicas sí se han descrito transmisiones entre personas. En un estudio⁶⁴ realizado en trece personas infectadas por el VHE, se evidenció que de 62 convivientes, 18 (29%) desarrollaron secundariamente esta enfermedad. Sin embargo, otros autores no han encontrado relación en otros casos similares⁶⁵.

Zoonosis

La prevalencia de esta enfermedad en animales ha sido estudiada en la India⁶⁶, estando presente en cerdos domésticos, cabras, ovejas y búfalos. En un estudio⁶⁷ entre 284 cerdos domésticos de la India, se evidenció que 122 (42,6%) presentaban anticuerpos IgG para VHE y 13 (4,6%) ARN para dicho virus; siendo todos ellos genotipo 4. En la India todas las infecciones tanto epidémicas como esporádicas son causadas por el VHE-1, por lo que en este país parece ser que la transmisión zoonótica no juega un papel relevante en la transmisión de la enfermedad.

En países desarrollados, el VHE-3 y VHE-4 suelen ser contraídas por zoonosis alimentarias^{68,69}. El jabalí, el ciervo sika y los cerdos domésticos transmiten la enfermedad, y la ingesta de carne poco hecha o el hígado es el responsable de brotes de hepatitis E. El mecanismo más común de contagio es la ingesta de hígados crudos o de "Figatelli", una salchicha típica de Córcega hecha de hígado de cerdo. Las aguas residuales de los cerdos infectados

por esta enfermedad pueden contaminar las playas y contagiar a otros individuos por ingesta de aguas contaminadas o moluscos infectados.

Transmisión por transfusiones sanguíneas

En el año 2004⁷⁰, se reportó la primera hepatitis E secundaria a transfusión en Cachemira. En un estudio de casos y controles se detectaron trece infecciones por VHE (IgM anti-VHE y ARN-VHE positivos) en 145 pacientes politransfundidos frente a dos infecciones en 250 controles no transfundidos. En otro estudio, tres infecciones por VHE postransfusionales fueron detectadas y relacionadas con cuatro donantes ARN-VHE positivos. Los cuatro donantes estaban asintomáticos. Todas estas transfusiones en la zona de Cachemira estaban causadas por el VHE-1.

Se han publicado varias series de casos y controles de varios países. En un estudio realizado en Reino Unido⁷¹, 18 (42%) de los 42 pacientes que recibieron transfusiones contaminadas por el VHE contrajeron la enfermedad, en este caso todos ellos por VHE-3. De ellos, tres fueron autolimitados, pero en otros diez se produjo una infección crónica con viremia prolongada.

En base a estos datos publicados, se han realizado estudios para medir la prevalencia de ARN del VHE en donantes de sangre^{72,73}, siendo los resultados muy variables. En Alemania, en uno de cada 672 donaciones fue positivo, frente a uno de cada 8.416 donaciones en Austria, lo cual significaría en el caso de Alemania que de los 7,4 millones de concentrados de hematíes transfundidos, se habrán producido 80.000-100.000 casos de infección por VHE. En el caso de España⁷⁴, en 2015 se hizo un estudio con 9.998 transfusiones, de las cuales tres estaban infectadas, lo que da una prevalencia de 1 cada 3.332. A pesar de ello, a día de hoy no se analiza de manera protocolaria este virus en los donantes. Además, hay que añadir que muchas veces los pacientes que reciben estas transfusiones tienen un mayor riesgo de presentar cronificación de la enfermedad que la población general. En vista a estos datos, deberíamos plantearnos la necesidad del cribado del VHE en los donantes de sangre.

Manifestaciones extrahepáticas

Se han descrito casos de pancreatitis aguda, trombocitopenia, anemia aplásica, tiroiditis autoinmune, miositis o crioglobulinemia con glomerulonefritis^{75,76}. Caben destacar las manifestaciones neurológicas, que ocurren en el 5% de las infecciones por VHE, tales como la parálisis de Bell, encefalitis, neuropatía braquial, neuropatía periférica y síndrome de Guillain-Barré⁷⁷. Estas manifestaciones se han descrito tanto en países en vía de desarrollo como en industrializados y ocurren tanto en infecciones agudas como crónicas. La patogenia no está clara y seguramente sea de origen multifactorial, se ha propuesto que la respuesta inmune ante el VHE puede estar relacionada con las manifestaciones neurológicas a través de un anticuerpo antigangliósido similar a moléculas de la cubierta del virus⁷⁸. Aun así, aunque el VHE es primordialmente hepatotropo, se ha descrito replicación del mismo a nivel renal, intestinal, en bazo, placenta y tejido nervioso.

Diagnóstico

El análisis serológico de la enfermedad es problemático⁷⁹, sobre todo debido a la gran variabilidad de genotipos que posee la enfermedad. Se ha demostrado que en pacientes inmunocomprometidos los resultados no son fiables, pudiendo existir además múltiples reacciones cruzadas con otras infecciones virales.

En la práctica clínica, la hepatitis aguda por VHE en pacientes inmunocompetentes puede ser diagnosticado por IgM anti-VHE ya que esta permanece positiva en un 90% de los pacientes desde la semana dos hasta el quinto mes. En pacientes inmunocomprometidos se recomienda realizar siempre ARN de VHE⁸⁰. En cuanto a la IgG anti-VHE, es útil para estudios de seroprevalencia, pudiendo ayudar al diagnóstico en casos concretos y siendo fundamental para valorar la efectividad de una hipotética vacuna para el VHE. Además de en pacientes inmunocomprometidos, se recomienda realizar el ARN de VHE en: cribado de donantes de sangre, para el diagnóstico de infección crónica por VHE y para evaluar la respuesta al tratamiento antiviral⁸¹.

Tratamiento VHE

En cuanto a la hepatitis aguda por VHE, generalmente cursa de manera asintomática, aunque se ha demostrado⁸² que el tratamiento con ribavirina durante tres semanas en pacientes con hepatitis E severas incide en una rápida mejoría de la función hepática, por lo que, a pesar de ser un fármaco teratogénico, se recomienda este tratamiento en mujeres embarazadas.

En pacientes trasplantados de órgano sólido⁸³, se recomienda evitar la ingesta de carne cruda de caza o cerdo así como hígado y "Figatelli"; en caso de que se cocine apropiadamente, no habría riesgo de transmisión.

Para el tratamiento de la infección crónica por VHE-3⁸⁴ en estos pacientes se recomienda la reducción de la inmunosupresión con lo que se consigue el aclaramiento del virus en un número significativo de pacientes. Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimus) y los inhibidores del mTOR aumentan la replicación viral por lo que deben ser evitados; por contra, el micofenolato de mofetilo inhibe la replicación y puede ayudar al aclaramiento del VHE.

La ribavirina es el tratamiento de elección en pacientes por viremia persistente durante más de tres meses⁸⁴, con una tasa de respuesta viral sostenida superior al 80%. El interferón pegilado puede usarse en pacientes trasplantados hepáticos pero no se recomienda en otro tipo de trasplantes⁸⁵. El sofosbuvir, fármaco utilizado en el tratamiento del VHC ha demostrado in vitro una inhibición de la replicación viral, aunque su papel en la infección crónica y aguda de la enfermedad debe ser definido⁸⁶. Por último, en caso de fibrosis hepática significativa que derive en cirrosis y fallo hepático, estos pacientes serían candidatos a trasplante.

Vacuna VHE

La llamada HEV-239⁸⁷ es una vacuna desarrollada en china contra el VHE-1. Esta vacuna ha demostrado ser efectiva y

está comercializada en este país en tres dosis (0, 1 y 6 meses). A los cuatro años, la vacuna ofrece una eficacia del 86,8% frente al 9% del grupo control, y se ha detectado eficacia cruzada frente al genotipo VHE-4. Antes de poder comercializarse en el resto del mundo, deben conocerse más datos sobre su seguridad en niños, ancianos, pacientes con enfermedad hepática crónica, trasplantados de órgano sólido, VIH+ e inmunocomprometidos, así como en embarazadas.

Ha demostrado ser muy efectiva en poblaciones donde la infección por VHE-4 es predominante, por lo que quedaría pendiente evaluar si es igual de eficaz en las poblaciones de alta prevalencia como la India o Bangladesh, con una endemicidad muy superior a la de China. No hay ninguna evidencia de su utilidad en zonas donde el genotipo del VHE-3 es prevalente.

Conclusiones

La epidemiología actual de las hepatitis A y E hacen necesario un cambio en las estrategias de diagnóstico, prevención y manejo de las mismas. Entre los puntos más destacados a tener en cuenta en la hepatitis A están el aumento en la prevalencia en nuestro medio, mantener alta sospecha de VHA en pacientes con relaciones sexuales de riesgo y un aumento de la morbimortalidad de la misma. Por lo tanto, se deben desarrollar estrategias de educación sanitaria y recomendar a las autoridades sanitarias la vacunación frente a este virus bien mediante su inclusión en el calendario vacunal y/o vacunación de los grupos de riesgo. En cuanto a la hepatitis E, es un problema creciente en Europa, por lo que debemos incorporar su detección en el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas. Aunque normalmente es autolimitado, puede presentar una alta mortalidad en pacientes con enfermedad hepática de base y puede cronificarse en pacientes inmunodeprimidos.

Bibliografía

1. Høybye G, Skinhøj P, Hentzer B, Faber V, Mathiesen L. An epidemic of acute viral hepatitis in male homosexuals. Etiology and clinical characteristics. *Scand J Infect Dis* 1980; 12(4): 241-4.
2. Tortajada C, de Olalla PG, Díez E, et al. Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: insufficient control and need for new approaches. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 11.
3. Tortajada C, de Olalla PG, Pinto RM, Bosch A, Caylà J. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, Spain, September 2008-March 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(15).
4. Llach-Berné M, Pañella H, Domínguez A, et al. [Descriptive study of hepatitis outbreaks occurring in Catalonia (1999-2003)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(7): 431-6.
5. Beebeejaun K, Degala S, Balogun K, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(5).
6. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A virus in the EU/EEA. Stockholm; 2016. p. 1975-2014.

7. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(1): 63-79.
8. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Hepatitis A vaccines. *Vaccines*. 6th ed; 2012: 183-205.
9. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87(28/29): 261–76.
10. Sattar SA, Jason T, Bidawid S, Farber J. Foodborne spread of hepatitis A: Recent studies on virus survival, transfer and inactivation. *Can J Infect Dis* 2000; 11(3): 159-63.
11. Shouval D. The Immunological Basis for Immunization Series: Hepatitis A; 2011.
12. Mohd Hanafiah K, Jacobsen KH, Wiersma ST. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *Int J Health Geogr* 2011; 10: 57.
13. Carrillo-Santistevan P, Tavoschi L, Severi E, et al. Seroprevalence and susceptibility to hepatitis A in the European Union and European Economic Area: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(10): e306-e19.
14. Kurkela S, Pebody R, Kafatos G, et al. Comparative hepatitis A seroepidemiology in 10 European countries. *Epidemiol Infect* 2012; 140(12): 2172-81.
15. Ly KN, Kleven RM. Trends in disease and complications of hepatitis A virus infection in the United States, 1999-2011: a new concern for adults. *J Infect Dis* 2015; 212(2): 176-82.
16. Kleven RM, Kruszon-Moran D, Wasley A, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Public Health Rep* 2011; 126(4): 522-32.
17. McDonald SA, Mangen MJ, Suijkerbuijk A, Colzani E, Kretzschmar ME. Effects of an ageing population and the replacement of immune birth cohorts on the burden of hepatitis A in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 120.
18. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Stockholm; 2017.
19. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(8).
20. WHO. Hepatitis A outbreaks mostly affecting men who have sex with men – European Region and the Americas. 2017. <http://www.who.int/csr/don/07-june-2017-hepatitis-a/en/>(accessed 29-Dec- 2017).
21. Gullón P, Varela C, Martínez EV, Gómez-Barroso D. Association between meteorological factors and hepatitis A in Spain 2010-2014. *Environ Int* 2017; 102: 230-5.
22. Wang Z, Chen Y, Xie S, Lv H. Changing Epidemiological Characteristics of Hepatitis A in Zhejiang Province, China: Increased Susceptibility in Adults. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153804.
23. Chen CM, Chen SC, Yang HY, Yang ST, Wang CM. Hospitalization and mortality due to hepatitis A in Taiwan: a 15-year nationwide cohort study. *J Viral Hepat* 2016; 23(11): 940-5.
24. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int* 2017.
25. Chen GJ, Lin KY, Hung CC, Chang SC. Hepatitis A Outbreak Among Men Who Have Sex With Men in a Country of Low Endemicity of Hepatitis A Infection. *J Infect Dis* 2017; 215(8):1339-40.
26. Gozlan Y, Bar-Or I, Rakovsky A, et al. Ongoing hepatitis A among men who have sex with men (MSM) linked to outbreaks in Europe in Tel Aviv area, Israel, December 2016 - June 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(29).
27. Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 - linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill* 2017; 22(5).
28. García-Ferreira A, Ortega-Alonso A, Cobos Rodríguez J, et al. Brote epidémico de hepatitis aguda A en el Área Sanitaria del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (HUVV): un cambio en la epidemiología. *Rev Esp Enferm Dig* 2018.
29. Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Caballo B, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. *Liver Int* 2017.
30. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* 1980; 68(6):818-24.
31. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res* 2011; 161(1): 3-14.
32. Sreenivasan MA, Arankalle VA, Sehgal A, Pavri KM. Non-A, non-B epidemic hepatitis: visualization of virus-like particles in the stool by immune electron microscopy. *J Gen Virol* 1984; 65 (Pt 5): 1005-7.
33. ICTV. Hepatitis E virus. 2009. <http://www.ictvonline.org/> (accessed 29-Dec- 2017).
34. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(18): 9860-5.
35. Meng XJ. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res* 2011; 161(1): 23-30.
36. Takahashi M, Nishizawa T, Sato H, et al. Analysis of the full-length genome of a hepatitis E virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a novel genotype. *J Gen Virol* 2011; 92(Pt 4): 902-8.
37. Widén F, Sundqvist L, Matyi-Toth A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis E virus in humans, pigs and wild boars in Sweden. *Epidemiol Infect* 2011; 139(3): 361-71.

38. Yu C, Zimmerman C, Stone R, et al. Using improved technology for filter paper-based blood collection to survey wild Sika deer for antibodies to hepatitis E virus. *J Virol Methods* 2007; 142(1-2): 143-50.
39. Rutjes SA, Lodder-Verschoor F, Lodder WJ, et al. Seroprevalence and molecular detection of hepatitis E virus in wild boar and red deer in The Netherlands. *J Virol Methods* 2010; 168(1-2): 197-206.
40. Zhao C, Ma Z, Harrison TJ, et al. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. *J Med Virol* 2009; 81(8): 1371-9.
41. Lhomme S, Dubois M, Abravanel F, et al. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits. *J Clin Virol* 2013; 58(2): 357-62.
42. Lee GH, Tan BH, Teo EC, et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology* 2016; 150(2): 355-7.e3.
43. Ghabrah TM, Stickland GT, Tsarev S, et al. Acute viral hepatitis in Saudi Arabia: seroepidemiological analysis, risk factors, clinical manifestations, and evidence for a sixth hepatitis agent. *Clin Infect Dis* 1995; 21(3): 621-7.
44. Amer AF, Zaki SA, Nagati AM, Darwish MA. Hepatitis E antibodies in Egyptian adolescent females: their prevalence and possible relevance. *J Egypt Public Health Assoc* 1996; 71(3-4): 273-84.
45. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142(6): 1388-97.e1.
46. Dalton HR, Thurairajah PH, Fellows HJ, et al. Autochthonous hepatitis E in southwest England. *J Viral Hepat* 2007; 14(5): 304-9.
47. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 2004; 74(3): 419-24.
48. Yatsuhashi H. Epidemiological and clinical features of hepatitis E in Japan. *J Gastroenterol* 2004; 39(7): 702-3.
49. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis* 2009; 200(1): 48-56.
50. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012; 55(4): 988-97.
51. Labrique AB, Zaman K, Hossain Z, et al. Epidemiology and risk factors of incident hepatitis E virus infections in rural Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2010; 172(8): 952-61.
52. Khuroo MS. Acute liver failure in India. *Hepatology* 1997; 26(1): 244-6.
53. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003; 10(1): 61-9.
54. Kumar A, Aggarwal R, Naik SR, Saraswat V, Ghoshal UC, Naik S. Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23(2): 59-62.
55. Kokki I, Smith D, Simmonds P, et al. Hepatitis E virus is the leading cause of acute viral hepatitis in Lothian, Scotland. *New Microbes New Infect* 2016; 10: 6-12.
56. Riveiro-Barciela M, Mena E, Romero S, et al. P0624 : Acute viral hepatitis: Epidemiological change during the last 25 years in Spain. *International Liver Congress*; 2015. p. S552.
57. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(10): 1429-35.
58. Péron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007; 14(5): 298-303.
59. Radha Krishna Y, Saraswat VA, Das K, et al. Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis. *Liver Int* 2009; 29(3): 392-8.
60. Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat* 2014; 21(2): 78-89.
61. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014; 61(6): 1418-29.
62. Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol* 2016; 22(31): 7030-45.
63. 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(7): 1006-10.
64. Khuroo MS, Dar MY. Hepatitis E: evidence for person-to- person transmission and inability of low dose immune serum globulin from an Indian source to prevent it. *Indian J Gastroenterol* 1992; 11(3): 113-6.
65. Aggarwal R. Hepatitis E virus and person-to- person transmission. *Clin Infect Dis* 2010;51(4): 477-8; author reply 8-9.
66. Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 72-82.
67. Arankalle VA, Chobe LP, Joshi MV, Chadha MS, Kundu B, Walimbe AM. Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes. *J Hepatol* 2002;36(3): 417-25.
68. Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(10): 4507-33.
69. Izopet J, Kamar N. [Hepatitis E: from zoonotic transmission to chronic infection in immunosuppressed patients]. *Med Sci (Paris)* 2008; 24(12): 1023-5.
70. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(7): 778-84.

71. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384(9956): 1766-73.
72. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol* 2012; 50(8): 2708-13.
73. Holm DK, Moessner BK, Engle RE, et al. Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion* 2015; 55(7): 1662-7.
74. Sauleda S, Ong E, Bes M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion* 2015; 55(5): 972-9.
75. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res* 2011; 161(1): 15-22.
76. Mishra A, Saigal S, Gupta R, Sarin SK. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8): 2292-5.
77. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39(1): 20-7.
78. Cheung MC, Maguire J, Carey I, Wendon J, Agarwal K. Review of the neurological manifestations of hepatitis E infection. *Ann Hepatol* 2012; 11(5): 618-22.
79. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnosis of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011; 161(1): 84-92.
80. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2013; 58(4): 629-34.
81. Zhao ZY, Ruan B, Shao H, Chen ZJ, Liu SL. Detection of hepatitis E virus RNA in sera of patients with hepatitis E by polymerase chain reaction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6(1): 38-42.
82. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011; 52(1): 60-2.
83. Schildgen O, Müller A, Simon A. Chronic hepatitis E and organ transplants. *N Engl J Med* 2008; 358(23): 2521-2; author reply 2.
84. Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013; 33(5): 722-6.
85. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010; 50(5): e30-3.
86. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150(1): 82-5.e4.
87. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015; 372(10): 914-22.