



Hepatitis aguda por coinfección de los virus E y B

Acute Hepatitis Due to Coinfection of Viruses E and B

Zaily Dorta Guridi^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0958-9363>

Guillermo Fernández Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0002-1791-4242>

Yusimik Román Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6582-8245>

Sila María González Suero¹ <https://orcid.org/0000-0003-4805-7391>

Enrique R Arús Soler¹ <https://orcid.org/0000-0002-4335-4621>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Calixto García, Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: zaily.dorta@infomed.sld.cu

RESUMEN

En el mundo se notifican alrededor de 257 millones de personas contagiadas con el virus de la hepatitis B (VHB), mientras que el virus de la hepatitis E (VHE) afecta alrededor de 20 millones de casos. Se presenta un paciente masculino de 49 años que comenzó con un cuadro de hepatitis aguda y signos de insuficiencia hepática al que se le diagnosticó una hepatitis aguda por VHB, que se trató con lamivudina, pero no se logró mejoría y aparecieron signos de citólisis marcada. Por ello, se investigaron otras infecciones virales y se diagnosticó una coinfección con el VHE. Se decidió imponer tratamiento con ribavirina, con lo que se obtuvo la respuesta viral y clínica del paciente. La coinfección por estos virus no es frecuente, y puede provocar hepatitis aguda con insuficiencia hepática, que es un cuadro clínico grave y necesita tratamiento antiviral. En ocasiones puede llegar al trasplante hepático.

Palabras clave: hepatitis aguda; hepatitis E; hepatitis B; coinfección por virus de las hepatitis B y E.

ABSTRACT

Around 257 million people are reported infected with the hepatitis B virus (HBV) in the world, while hepatitis E virus (HEV) affects about 20 million cases. We report the case of a 49-year-old male patient who began to suffer of acute hepatitis and signs of liver failure who was diagnosed with acute hepatitis due to HBV. This patient was treated with lamivudine, but no improvement was achieved. Signs of marked cytolysis appeared. Therefore, other viral infections were investigated and a coinfection with HEV was diagnosed. It was decided to treat him with ribavirin, which caused the viral and clinical response of the patient. The follow-up is kept. Coinfection with these viruses is rare, and can lead to acute hepatitis and liver failure. This is a serious clinical condition and it requires antiviral treatment. Sometimes it can lead to liver transplantation.

Keywords: acute hepatitis; hepatitis E; hepatitis B; coinfection with hepatitis B and E viruses.

Recibido: 07/01/2021

Aceptado: 17/08/2021

Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) constituye un problema de salud en el mundo. Se reportan alrededor de 257 millones de personas infectadas por este virus, que causa alrededor de 900 000 muertes al año.⁽¹⁾

A escala mundial, se estima que el virus de la hepatitis E (VHE) afecta a un total de 20 millones de casos, en el año 2015 se produjeron alrededor de 44 000 muertes. La epidemiología de esta infección varía mucho en cada ubicación geográfica. En zonas endémicas como China, Asia Sudoriental, Central, África y México se reportaron índices de infección por el VHE que van del 7,6 % al 20,2 %, los adultos jóvenes resultaron ser la población más afectada.⁽²⁾ La seroprevalencia en la región europea osciló entre menos del 0,03 % y el 52 %. Las mayores tasas se notificaron en donantes de sangre y ganaderos porcinos en Francia y Alemania.⁽³⁾

En Cuba, los estudios de circulación del VHE en la población abierta determinaron una prevalencia que fluctuó del 5,3 % al 10 %.^(4,5) En estas investigaciones se demostró que este virus causa brotes y casos esporádicos de hepatitis viral aguda.⁽⁶⁾ En el año 2019 hubo una incidencia de 6 casos (tasa de 0,1 por cada 100 000 habitantes) de hepatitis aguda por este virus en todo el país.⁽⁷⁾

En algunas regiones se ha observado en los últimos años una disminución en la prevalencia del VHB, como resultado de la inmunización contra este virus en varios países desde el año 1992.⁽⁸⁾ Sin embargo, la prevalencia global del VHE es cada vez mayor.⁽⁹⁾

El VHB pertenece a la familia Hepadnaviridae, que es un virus de ácido desoxirribonucleico circular (ADN). La formación de ADN circular cerrado covalentemente (cccDNA, por sus siglas en inglés) durante la replicación diferencia el VHB de otros virus, lo que permite su persistencia en los hepatocitos con impactos clínicos significativos, incluyendo la cronicidad, carcinogénesis y la ineficiencia de los fármacos antivirales.⁽¹⁰⁾

La hepatitis B aguda tiene un periodo de incubación medio de 60 a 90 días. Puede presentar síntomas prodrómicos con fiebre, artralgias e ictericia en el 30 % de los pacientes. La desaparición de los síntomas y la normalidad analítica se alcanza a los 3 meses de la infección, cuando se observa la pérdida del AgHBs en el 80 % de los pacientes. Si este es positivo más allá de los 6-12 meses, se debe sospechar la cronicidad.⁽¹¹⁾

En cambio, el VHE es un virus ARN, del que se han identificado 4 genotipos.^(12,13) Los genotipos 1 y 2 del VHE son patógenos humanos obligatorios y los genotipos 3 y 4 son principalmente zoonóticos, y es el cerdo su reservorio principal.^(2,14) Es transmitido por agua y alimentos contaminados, por lo que es uno de los principales agentes causales de hepatitis viral aguda de transmisión enteral en el mundo. Aunque es relativamente menos frecuente, también se conoce la transmisión de persona a persona a través de transfusiones de sangre, productos sanguíneos, trasplante de órganos sólidos y por transmisión vertical.⁽¹⁵⁾

La infección por el VHE generalmente es autolimitada; sin embargo, se han descrito casos de infección crónica en pacientes inmunocomprometidos. La infección autolimitada no requiere tratamiento; por el contrario, la infección crónica debe ser tratada por el riesgo de progresión a cirrosis o alguna de las manifestaciones extrahepáticas reportadas.⁽¹⁶⁾ Debe considerarse el tratamiento con ribavirina en los pacientes con hepatitis aguda grave.⁽¹⁷⁾

La infección con diversos virus hepatótrofos y en varias combinaciones se presenta entre el 7 % y el 24 % de los casos de hepatitis viral aguda esporádica. Un estudio en la India reportó que la infección simultánea por el VHE y el VHB detectada mediante ELISA llegó a ser del 18 %, y mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional, del 6,25 %, lo cual indica que puede ocurrir en varias enfermedades hepáticas. La tasa de infección por el VHE y el virus de la hepatitis A (VHA) puede llegar a ser del 11,5 %.⁽¹⁸⁾

El VHE es la causa responsable del 5 % de fallo hepático agudo (FHA) en Europa,⁽¹⁹⁾ aunque el desarrollo de FHA es poco frecuente (0,5-4 %) en el curso de la infección por VHE.^(20,21)

La hepatitis E aguda puede ser causa de insuficiencia hepática aguda en los pacientes que tienen antecedentes de una enfermedad hepática crónica subyacente y en gestantes.^(22,23)

El tratamiento de la infección por el VHE varía en función de la situación inmunitaria del paciente y la presentación clínica de la infección (aguda o crónica). En la mayoría de los casos, la hepatitis aguda por VHE tan solo precisa tratamiento sintomático, ya que suele cursar de forma leve y autolimitada en los pacientes inmunocompetentes. En los casos excepcionales de fallo hepático fulminante secundario a infección aguda por VHE, puede ser necesario el trasplante hepático. Existe poca información sobre el papel del tratamiento antiviral en los pacientes con hepatitis aguda E. Dada la alta mortalidad asociada a la hepatitis aguda E en los pacientes con enfermedad hepática avanzada subyacente, en algunos centros se ha ensayado el tratamiento con ribavirina (RBV), pero la experiencia acumulada se limita aún a un número muy escaso de casos.^(22,24)

Presentación de caso

Paciente masculino de 49 años, con historia de tener sexo con hombres (HSH) y antecedentes de infecciones de transmisión sexual por sífilis y blenorragia. Por estas razones era sometido periódicamente a vigilancia para detectar los VHB, VHC y el VIH, los cuales siempre resultaron negativos. En enero del 2019 comenzó con orinas oscuras y cansancio excesivo, por lo que decidió acudir al médico, donde le realizaron pruebas de función hepática y antígeno de superficie para el VHB (HBsAg), el cual resultó positivo en dos oportunidades. Asociado a estos síntomas presentó febrícula de 37,5 grados Celsius, tinte icterico generalizado en la piel y las mucosas, anorexia, pérdida de peso, coluria e hipocolia. Todos

estos síntomas aumentaron su intensidad, por lo que acudió a la consulta externa del Instituto de Gastroenterología en marzo del 2019, donde se decidió su ingreso.

En el examen físico, se identificó como positivo la piel y las mucosas ictericas. Al ingreso el 6/3/19, los resultados de los exámenes complementarios fueron los siguientes: alanina aminotransferasa (ALAT): 1 060 U/L; aspartato aminotransferasa (ASAT): 700 U/L; gamma glutamil transpeptidasa (GGT): 52,4 U/L; fosfatasa alcalina (FA): 226,3 U/L; bilirrubina total (BT): 330 $\mu\text{mol/L}$; bilirrubina directa (BD): 270,6 $\mu\text{mol/L}$; bilirrubina indirecta (BI): 59,4 $\mu\text{mol/L}$. Se determinaron los anticuerpos IgM al antígeno del Core del VHB (IgM anti-Core) por la técnica de UMELISA, en el Centro de Inmunoensayo en La Habana, Cuba, que resultaron positivos, anticuerpos anti-VHC (AC-VHC) por técnica de UMELISA, en el Centro de Inmunoensayo en La Habana, Cuba, que resultaron negativos. Se utilizó el reactivo UMELISA® HIV 1+2 Recombinant para detectar el VIH, que resultó no reactivo, y la determinación del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VHB por el sistema COBAS Ampliprep-COBAS Taqman, Roche Diagnostics: 4,35 E + 7.

Ante estos resultados se diagnosticó una hepatitis aguda por VHB y se decidió tratamiento médico con lamivudina (150 mg) de la Empresa Laboratorios NOVATEC de La Habana. Se administró 1 tableta diaria y se siguió la evolución clínica y bioquímica del paciente semanalmente.

A pesar del tratamiento médico en las primeras cuatro semanas las enzimas hepáticas continuaron ascendiendo, así como los valores de bilirrubina (la evolución bioquímica del paciente se muestra en las figuras 1 y 2), y clínicamente el paciente refería astenia y mareos. Ante esta evolución insatisfactoria, se decidió realizar otros exámenes complementarios para precisar si estaban coincidiendo otras infecciones virales. Por ello se indicó la determinación de los virus siguientes: hepatitis Delta, citomegalovirus, Epstein-barr, hepatitis A, herpes simple, los cuales resultaron negativos. Además, se realizó PCR del VHE con QIAamp® ‘Viral RNA Mini Kit (250)’ (QIAGEN) en el Instituto Pedro Kouri (IPK), el cual resultó positivo, por lo que se diagnosticó una hepatitis aguda por coinfección de los virus de la hepatitis B y E.

Con este diagnóstico, la persistencia de la ictericia y la evolución de los parámetros bioquímicos del paciente, se decidió comenzar tratamiento con ribavirina (200 mg) de la Empresa Laboratorios MedSol de La Habana, a dosis de 5 tabletas/diarias durante

12 semanas, inicialmente con seguimiento semanal y luego cada 4 semanas. Con ello se logró la mejoría clínica y bioquímica y la negativización del ARN-VHE al final del tratamiento. Como efecto secundario al tratamiento con ribavirina se presentó anemia (hemoglobina en 9,9 g/dL), motivo por el cual el paciente fue tratado con eritropoyetina humana recombinante alfa (4000 U), producida por el Centro de Inmunología Molecular de La Habana. Se administraron 3 bulbos subcutáneos a la semana durante 12 semanas.

El paciente continuó el tratamiento con lamivudina durante 1 año. En septiembre del 2019 el ADN-VHB fue no detectable.

En las evaluaciones realizadas en febrero del 2020, el ADN-VHB se mantuvo indetectable, el AgsVHB no reactivo, el anticuerpo antiantígeno de superficie > 50 UI/L (protegido), por lo que se decidió suspender el tratamiento antiviral y mantener el seguimiento del paciente. En el ultrasonido abdominal no se apreciaron alteraciones en los órganos del abdomen.

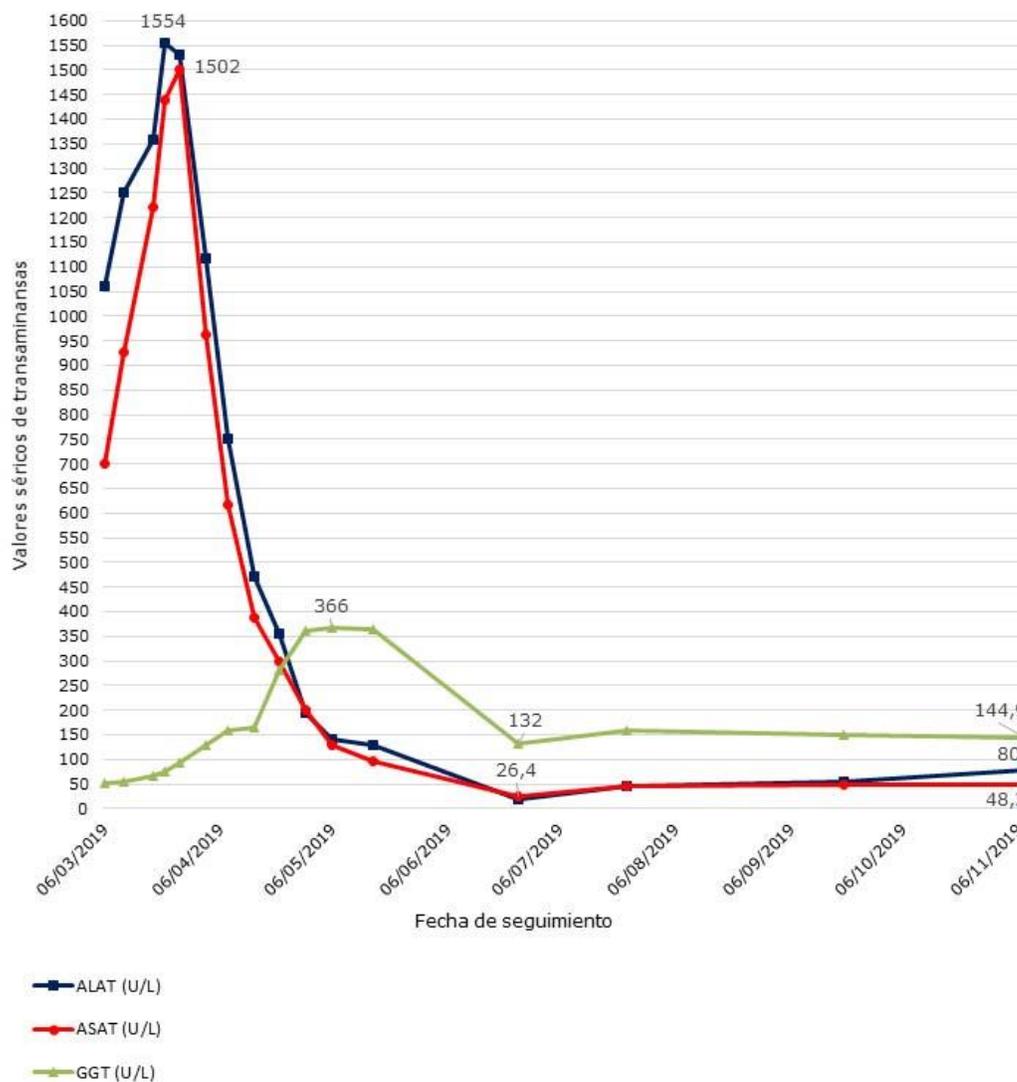


Fig. 1 - Evolución de los valores séricos de la alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), y la gamma glutamil transferasa (GGT) en el paciente durante los 6 meses de seguimiento.

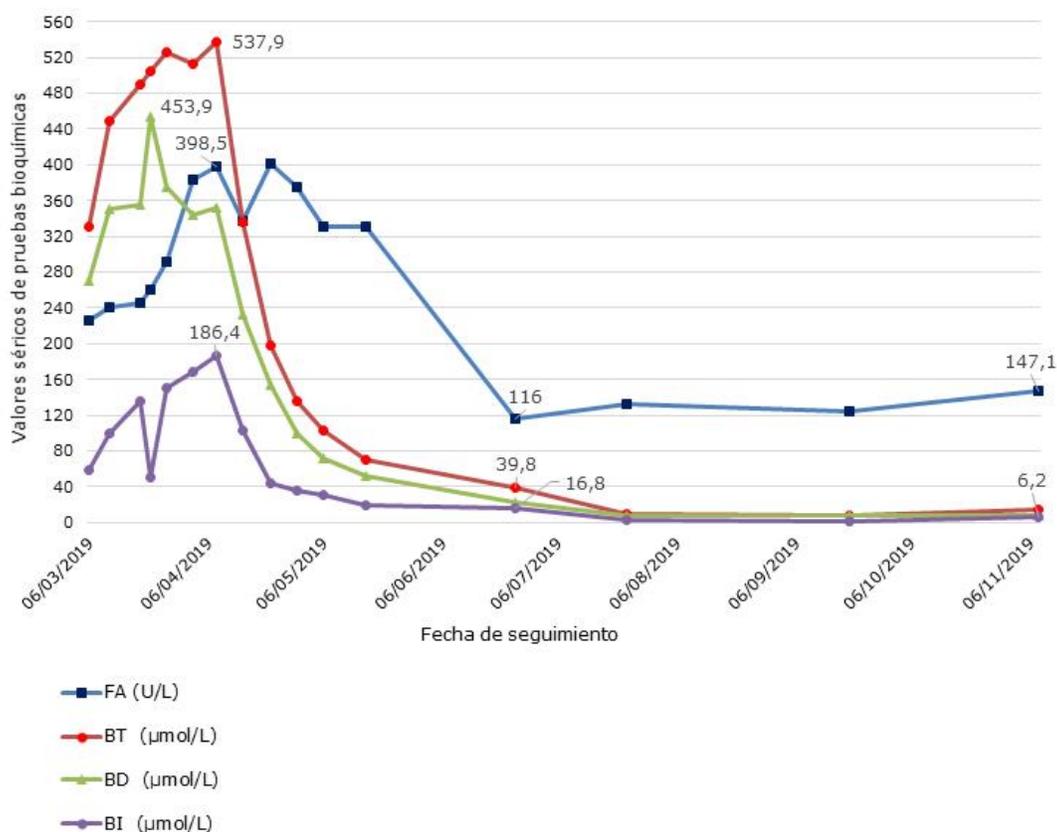


Fig. 2 - Evolución de los valores séricos de la fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD) y bilirrubina indirecta (BI) en el paciente durante los 6 meses de seguimiento.

Discusión

La coinfección por estos virus es poco frecuente y se ha demostrado que la sobreinfección del VHE modifica negativamente la progresión clínica del VHB en varios aspectos, lo cual favorece la evolución a formas graves de la hepatitis e insuficiencia hepática.^(25,26,27) Un estudio realizado en pacientes coinfectados con VHE y VHB demostró que la infección por el virus de la hepatitis E (ARN-HEV) es poco frecuente (6,25 %) en casos positivos de HBV-DNA.⁽²⁸⁾ En China, en una serie de pacientes con hepatitis crónica por VHB, el 39,7 % de los pacientes sobreinfectados por VHE desarrollaron FHA.⁽¹⁹⁾ Y en la India, en una serie de pacientes estudiados con cirrosis hepática con descompensación, se detectó que el 50 % de los casos tenía presencia de ARN del VHE.⁽²³⁾

En otro estudio realizado en China donde se evaluaron 228 pacientes con hepatitis E aguda se observó que los pacientes que no tenían cirrosis hepática presentaron una mortalidad del 7,5 %, cifras que ascendían al 20 % en los pacientes con cirrosis hepática, lo que nos hace recomendar el seguimiento estricto de los pacientes coinfectados con estos dos virus por el riesgo de insuficiencia hepática y el aumento de la letalidad, fundamentalmente en pacientes con fibrosis moderada o grave.⁽²⁹⁾ Los resultados expuestos también coinciden con otro estudio realizado en la India donde también se identificó al VHE como factor de riesgo independiente en el incremento de la mortalidad en 12 meses.⁽³⁰⁾

Varios autores se han referido a los síntomas que se presentan con mayor frecuencia entre los pacientes coinfectados con los VHB-VHE, entre los que se destacan la fiebre, anorexia, astenia, náuseas, vómitos y dolor en epigastrio,⁽³¹⁾ pero en Corea se reportó como forma de presentación del VHE la ictericia.⁽³²⁾ Las manifestaciones clínicas de este caso coinciden con lo reportado por varios autores.^(31,32) Mientras que las manifestaciones bioquímicas de este paciente pueden ser comparadas con los resultados de un estudio realizado en China en 228 pacientes con hepatitis crónica por virus B que se coinfectaron con el VHE. En ese estudio dentro de los parámetros que miden la función hepática de los pacientes se afectó considerablemente las bilirrubinas y las transaminasas (ALAT y ASAT), similar a lo reportado en este caso.⁽²⁹⁾

En un trabajo publicado en Italia donde se evaluó la posibilidad de la transmisión sexual en los HSH se concluyó que la transmisión sexual no tiene un papel relevante en la propagación del VHE, aunque los autores no excluyeron la posibilidad de que la transmisión de este virus, sea mayor en un grupo de población de alto riesgo para infecciones de transmisión sexual (ITS), aunque no se comporte así en la población general.⁽³³⁾

El tratamiento de la infección por el VHE varía en función de la situación inmunitaria del paciente y la presentación clínica de la infección (aguda o crónica). Los fármacos que se encuentran aprobados para el tratamiento de esta infección son la ribavirina y el interferón pegilado alfa. En caso de indicarse, el objetivo del tratamiento es la erradicación del VHE, determinada por la respuesta viral sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN-VHE a las 12 semanas de la finalización del tratamiento.⁽²⁴⁾ En los pacientes con ARN-VHE negativo a las 4 semanas de tratamiento debe reevaluarse la presencia de ARN-VHE en el suero y las heces a las 12 semanas, se puede suspender la terapia en caso de que ambas

determinaciones sean negativas. Pero si alguna de estas es positiva, debe considerarse continuar el tratamiento durante otras 12 semanas.⁽³⁴⁾ En este caso clínico se llevó tratamiento con ribavirina durante 12 semanas.

Un efecto adverso frecuente de la ribavirina es el desarrollo de anemia hemolítica, por lo que en ocasiones es necesario modificar la dosis de este fármaco. Otra alternativa de tratamiento para esta anemia ha sido el uso de eritropoyetina recombinante humana en dosis entre 10 000 y 40 000 UI/semana. El uso de este fármaco ha logrado aumentar los valores de hemoglobina en una media de 2 g/dL y permite administrar dosis máximas de ribavirina.⁽³⁵⁾ Otros autores han reportado también el uso de la eritropoyetina en esta indicación. En un estudio realizado en 59 pacientes con trasplante de órganos sólidos, a los cuales se les diagnosticó infección por el VHE y llevaron tratamiento con ribavirina, el 54 % de los pacientes llevó tratamiento con eritropoyetina para el control de la anemia.⁽³⁴⁾ En una revisión sistemática y metaanálisis del tratamiento del VHE publicada recientemente donde se analizaron 395 pacientes que llevaron tratamiento con ribavirina, 301 (76 %) paciente lograron una RVS, 22 (6 %) pacientes no respondieron y 72 (18 %) presentaron recaída. El principal evento adverso reportado en la mayoría de los estudios fue la anemia. Esta última fue tratada en la mayoría de los casos con la reducción de la dosis de ribavirina y con eritropoyetina.⁽²⁴⁾

La terapia antiviral generalmente no es necesaria en pacientes con hepatitis B aguda sintomática porque alrededor del 95 % de los adultos inmunocompetentes se recupera espontáneamente.⁽¹¹⁾ Se han reportado varios estudios que evidenciaron la eficacia de la terapia antiviral en pacientes con hepatitis B aguda grave. Un estudio en la India evaluó el beneficio de la lamivudina en la hepatitis B aguda, incluidos los pacientes graves. Se evidenció una recuperación más rápida en 31 pacientes tratados con lamivudina en comparación con 40 pacientes que recibieron placebo.⁽³⁶⁾ En China en un estudio realizado en 80 pacientes con hepatitis B aguda grave se reportó una mayor tasa de mortalidad en los pacientes del grupo de control (10/40, 25 %) frente al grupo tratado con lamivudina (3/40, 7,5 %).⁽³⁷⁾ Por lo tanto, existe evidencia para el tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis B aguda grave, ya que el tratamiento temprano con lamivudina induce disminución de los niveles de ADN del VHB y disminuye la mortalidad en estos pacientes.

Con toda esta evidencia las Guías de Práctica Clínica de la AASLD recomiendan iniciar la terapia antiviral en pacientes con hepatitis B aguda en caso de insuficiencia hepática o de

hepatitis aguda grave y prolongada. En estos casos podría ser menos importante optar por un fármaco con una alta barrera genética frente a otro con una barrera genética baja, a no ser que el paciente presente infección persistente o que se le considere candidato al trasplante.^(11,38)

Conclusiones

En los últimos años, la VHE pasó de ser una infección aguda de países en desarrollo a una infección de distribución global. En los pacientes con hepatitis aguda y signos de insuficiencia hepática por virus B que no respondan a tratamiento antiviral específico debe evaluarse la coinfección con virus de la hepatitis E. Debe indicarse tratamiento con antivirales en los pacientes con coinfección aguda por los virus B y E que presenten signos de insuficiencia hepática.

Referencias bibliográficas

1. Peters MG. Hepatitis B virus infection: What is current and new? Topics in Antiviral Medicine. 2019 [Acceso 25/05/2021];26(4):112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372357/>
2. Montalvo-Villalba MC, Castellano-Girones Y, Bello-Corredor M, Rodríguez-Lay LdlÁ. Detección del genotipo 1d del virus de la hepatitis E en pacientes con sospecha de hepatitis viral aguda, Cuba 2013. Rev Biomédica. 2016 [Acceso 26/05/2021];27(2):75-83. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=65782>
3. Pengfei L, Jiaye L, Yang L, Junhong S, Zhongren M, Wichor MB, *et al.* The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. Liver Int. 2020 [Acceso 26/05/2021];40(7):1516-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384095/>
4. Quintana A, Sanchez L, Larralde O, Anderson D. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in residents of a district in Havana, Cuba. J Med Virol. 2005 [Acceso 26/05/2021];76(1):69-70. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.20324>

5. Villalba MCM, Guan M, Pérez A, Corredor MB, Frometa SS, Moreno AG, *et al.* Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in two large communities in Havana, Cuba. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2010 [Acceso 27/05/2021];104(12):772-6. Disponible en: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/104/12/772/1918441?redirectedFrom=fulltext>
6. Villalba MCM. Hepatitis E: Una zoonosis a tener en cuenta en Cuba. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2014 [Acceso 27/05/2021];4(2):1-6. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/175/175>
7. Ministerio de Salud Pública, Cuba. Anuario estadístico de Salud 2019. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud, Ministerio de Salud Pública; 2020. [Acceso 27/05/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/tag/anuario-estadistico-de-salud/>
8. Wiesen E, Diorditsa S, Li X. Progress towards hepatitis B prevention through vaccination in the Western Pacific, 1990-2014. *Vaccine.* 2016 [Acceso 27/05/2021];34(25):2855-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16300561>
9. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2020 [Acceso 27/05/2021];26(37):5543-5560. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545399/>
10. Tang LS, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic hepatitis B infection: A review. *Jama.* 2018 [Acceso 27/05/2021];319(17):1802-13. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2679946>
11. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, *et al.* Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018 Aug [Acceso 27/05/2021];12(1):33-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6385899/>
12. 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 [Acceso 27/05/2021];55(4):988-97. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.25505>

13. Primadharsini PP, Nagashima S, Okamoto H. Genetic Variability and Evolution of Hepatitis E Virus. *Viruses*. 2019 [Acceso 27/05/2021];11(5):456. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563261/>
14. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, *et al*. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov [Acceso 27/05/2021];16(3):17086. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201786>
15. Kar P, Karna R. A Review of the Diagnosis and Management of Hepatitis E. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2020 Jul [Acceso 27/05/2021];17:1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366488/>
16. Osorio MCL, Jaramillo AD, Navas MCN. Infección por el virus de la hepatitis E: clínica y epidemiología. *Rev Colombiana de Gastroenterología*. 2018 [Acceso 27/05/2021];33(1):22-31. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/227/188>
17. Debing Y, Emerson SU, Wang Y, Pan Q, Balzarini J, Dallmeier K, *et al*. Ribavirin inhibits in vitro hepatitis E virus replication through depletion of cellular GTP pools and is moderately synergistic with alpha interferon. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 [Acceso 27/05/2021];58(1):267-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910773/>
18. Peláez D, Martínez-Vargas D, Escalante-Mora M, Palacios-Vivero M, Contreras-Gómez L. Infección simultánea por el virus de la hepatitis E y de otras hepatitis virales en Colombia y su caracterización genotípica. *Biomédica*. 2016 [Acceso 27/05/2021];36(2):69-78. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84346814008>
19. Crossan CL, Simpson KJ, Craig DG, Bellamy C, Davidson J, Dalton HR, *et al*. Hepatitis E virus in patients with acute severe liver injury. *World J Hepatol*. 2014 [Acceso 27/05/2021];6(6):426-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4081617/>
20. Lachish T, Erez O, Daudi N, Shouval D, Schwartz E. Acute hepatitis E virus in pregnant women in Israel and in other industrialized countries. *J Clin Virol*. 2015 [Acceso 27/05/2021];73:20-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653215006964?via%3Dihub>

21. Fontana RJ, Engle RE, Scaglione S, Araya V, Shaikh O, Tillman H, *et al.* The role of hepatitis E virus infection in adult Americans with acute liver failure. *Hepatology*. 2016 Dec [Acceso 29/05/2021];64(6):1870-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5115940/>
22. Blasco Perrin H, Madden R, Stanley A, Crossan C, Hunter J, Vine L, *et al.* Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 [Acceso 29/05/2021];42(5):574-81. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.13309>
23. Chunchen Wu, Xiaoxue Wu, Jianbo Xia. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virol J*. 2020 [Acceso 29/05/2021];17(1):1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286216/>
24. Gorris M, van der Lecq BM, van Erpecum KJ, de Bruijne J. Treatment for chronic hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2021 Mar [Acceso 29/05/2021];28(3):454-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898834/>
25. Yeh CT, Yeh CS, Chu YD, Chiang YJ. Seroclearance of hepatitis B surface antigen following hepatitis E exacerbation on chronic hepatitis E and B dual infection in a renal transplant recipient: a case report. *J Med Case Rep*. 2018 Feb 28 [Acceso 29/05/2021];12(1):50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830344/>
26. Hoan NX, Tong HV, Hecht N, Sy BT, Marcinek P, Meyer CG, *et al.* Hepatitis E Virus Superinfection and Clinical Progression in Hepatitis B Patients. *E Bio Medicine*. 2015 Nov 11 [Acceso 29/05/2021];2(12):2080-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4703726/>
27. Dalton HR. Hepatitis: hepatitis E and decompensated chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug [Acceso 29/05/2021];9(8):430-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2012.121>
28. Singh A, Singh S, Ansari MA, Irshad M. Co-infectivity of hepatitis B virus and hepatitis E virus. *BMC Infect Dis*. 2012 [Acceso 29/05/2021];12(1):1. Disponible en: <https://bmcinfectedis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-12-S1-P1>

29. Chen C, Zhang SY, Zhang DD, Li XY, Zhang YL, Li WX, *et al.* Clinical features of acute hepatitis E super-infections on chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 21 [Acceso 29/05/2021];22(47):10388-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5175251/>
30. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, Kumar Jha J, *et al.* Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol.* 2007 Mar [Acceso 29/05/2021];46(3):387-94. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016827806005642>
31. Fu J, Guo D, Gao D, Huang W, Li Z, Jia B. Clinical analysis of patients suffering from chronic hepatitis B superinfected with other hepadnaviruses. *J Med Virol.* 2016 Jun [Acceso 29/05/2021];88(6):1003-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.24417>
32. Oh HW, Cha RR, Lee SS, Lee CM, Kim WS, Jo YW, *et al.* Comparing the Clinical Features and Outcomes of Acute Hepatitis E Viral Infections with Those of Acute Hepatitis A, B, and C Infections in Korea. *Intervirology.* 2017 [Acceso 29/05/2021];60(3):109-17. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/480506>
33. Spada E, Costantino A, Pezzotti P, Bruni R, Pisani G, Madonna E, *et al.* Hepatitis E virus infection prevalence among men who have sex with men involved in a hepatitis A virus outbreak in Italy. *Blood Transfus.* 2019 Oct [Acceso 27/05/2021];8:1-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657706/>
34. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, *et al.* Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med.* 2014 Mar 20 [Acceso 27/05/2021];370(12):1111-20. Disponible en https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215246?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
35. Diago M. Utilidad de los factores de crecimiento plaquetario, leucocitario y eritrocitario en las enfermedades hepáticas. *Gastroenterología y Hepatología Continuada.* 2009 [Acceso 29/05/2021];8(1):37-40 Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-articulo-utilidad-factores-crecimiento-plaquetario-leucocitario-70000623>

36. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, *et al.* A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Jan [Acceso 29/05/2021];45(1):97-101. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21486>
37. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Li SC. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2010 Mar [Acceso 29/05/2021];55(3):775-83. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-009-1060-5>
38. Perrillo RP. Tratamiento del virus de la hepatitis B: ¿qué pacientes deben recibir tratamiento inmediato? *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013 Nov [Acceso 29/05/2021]; 2(5):78-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448672/>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Zaily Dorta Guridi: Conceptualización, curación de datos, investigación, redacción del borrador original, revisión y edición.

Guillermo Fernández Sánchez: Curación de datos.

Yusimik Román Martínez: Investigación, revisión y edición.

Sila María González Suero: Revisión y edición.

Enrique R Arús Soler: Revisión y edición.