



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DELEGACIÓN NORTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”  
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

“Prevalencia de la infección por el Virus de Hepatitis E (HEV) en pacientes  
con reciente diagnóstico de la infección por VIH en el Hospital de  
Infectología “Daniel Méndez Hernández”

T E S I S

Para Obtener el Grado Como Médico Especialista en Infectología

Presenta

**DR. JOSÉ JESÚS GARIBAY LÓPEZ**

Directora de Tesis

**Dra. Ericka Nelly Pompa Mera**

Investigadora Asociada C, Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez  
Hernández”

Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias,  
CMN s.XXI. IMSS

Asesor Metodológico

**Dr. José Antonio Mata Marín**

Médico Infectólogo adscrito al Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez  
Hernández”



Ciudad de México, febrero 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**

**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Prevalencia de la infección por el Virus de Hepatitis E (HEV) en pacientes con reciente diagnóstico de la infección por VIH en el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”

“Prevalencia de la infección por el Virus de Hepatitis E (HEV) en pacientes con reciente diagnóstico de la infección por VIH en el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”



**DRA. EUGENIA DOLORES RUIZ CRUZ**

Jefe de Educación e Investigación en Salud

U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”, CMN LA RAZA



**DRA. ERICKA NELLY POMPA MERA**

Asesor/Investigador Principal

U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”, CMN LA RAZA



**DR. JOSÉ ANTONIO MATA MARIN**

Asesor metodológico

U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”, CMN LA RAZA



**DR. JESÚS GAYTÁN MARTÍNEZ**

Profesor Titular del Curso de Infectología

U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”, CMN LA RAZA



**DR. JOSÉ JESÚS GARIBAY LÓPEZ**

Residente de 2º año de la Especialidad de Infectología

U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”, CMN LA RAZA

No de Protocolo: R-2022-785-060.



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



### Dictamen de Aprobación

Miércoles, 07 de diciembre de 2022

Ref. 09-B5-61-2800/202200/

Dra. Ericka Nelly Pompa Mera  
Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología "La Raza" (UNIDAD  
INVESTIGACION BIOMEDICA 01)  
CDMX Norte

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Prevalencia de la infección por el Virus de Hepatitis E (HEV) en pacientes con reciente diagnóstico de la infección por VIH**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2022-785-060.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

Dr. José Ramón Paniagua Sierra  
Presidente del  
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

Se anexa dictamen

SNN/ iah. F-CNIC-2022-091

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congressos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext 21210 [cardes@cgic.gob.mx](mailto:cardes@cgic.gob.mx)

## **DESARROLLO DE LA TESIS:**

La presente tesis se llevó a cabo en el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”, CMN “La Raza”, en colaboración con el laboratorio de Virología de la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, del CMN S.XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), bajo la dirección de la Dra. Ericka Nelly Pompa Mera y el Dr. José Antonio Mata Marín (asesor metodológico).

Los objetivos de la presente tesis derivan del Protocolo con registro institucional ante la Comisión Nacional de Investigación Científica (CNIC) R-2022-785-060.

Se agradece el apoyo de Fundación IMSS A.C. a través del apoyo No. DVR-I-15-MEX-001-V02.

## INDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>Abreviaturas .....</b>	<b>8</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>9</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>19</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>20</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>20</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>22</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
Diseño y universo del estudio.....	22
Criterios de elegibilidad.....	22
Organización de la investigación .....	23
Pacientes y obtención del consentimiento informado .....	23
Recolección de datos .....	23
Reclutamiento de pacientes y obtención del Consentimiento Informado....	23
Toma de muestra, transporte y preservación .....	23
Métodos serológicos: ELISA para detección de IgG anti-HEV.....	24
Prueba NAAT: Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-qPCR).....	24
Análisis estadístico .....	24
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>34</b>
<b>Anexo I (Carta de Consentimiento) .....</b>	<b>41</b>
<b>Anexo I (Instrumento de recolección de datos) .....</b>	<b>44</b>
<b>Anexo III (Aspectos éticos) .....</b>	<b>46</b>
<b>Anexo IV (Aspectos de Bioseguridad) .....</b>	<b>46</b>

## RESUMEN

**Marco teórico.** Las hepatitis virales siguen siendo un importante problema de salud a nivel mundial. En particular, el virus de la hepatitis E (HEV) es la causa más común de hepatitis viral aguda en todo el mundo. La mayoría de las infecciones por HEV son autolimitadas y rápidamente se resuelven en personas sanas. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos como los pacientes que viven con VIH (PVVIH), la infección por HEV puede progresar a hepatitis crónica y generar daño hepático y otras manifestaciones extrahepáticas. Debido a que un gran número de fármacos utilizados en pacientes con infección por VIH (antirretrovirales o antibióticos), pueden alterar la función hepática; resulta de gran interés, la detección oportuna de este virus hepatotrópico, así como el conocer la exposición previa y/o infección activa por HEV en los PVVIH. En nuestro país, no se conoce la seroprevalencia de la infección por HEV en la población de los PVVIH.

**Objetivo general.** Conocer la seroprevalencia de la infección por HEV, en pacientes con reciente diagnóstico de la infección por VIH, en el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” del CMN “La Raza” del IMSS.

**Material y Métodos.** Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal, analítico, comparativo. El universo de estudio lo comprendieron 264 pacientes con diagnóstico reciente de la infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo. A los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se les tomó una muestra de sangre venosa de 4 mL, antes del inicio del tratamiento antirretroviral. Se separó el plasma y se usó para búsqueda de anticuerpos IgG anti-HEV (Gt-1 y Gt-3) con prueba de ELISA comercial. Para la detección del RNA de HEV se empleó un ensayo comercial de RealStar® HEV RT-PCR Kit 2.0 de la marca Altona. Se analizaron diversas variables de laboratorio, clínicas y el grado de fibrosis con marcadores hepáticos no invasivos APRI y FIB-4. Se realizó estadística descriptiva e inferencial para comparación de las variables cuantitativas y cualitativas de dos muestras independientes, mediante el programa SSPS v. 20.0, SPSS, Inc.

**Resultados.** La seroprevalencia general de anticuerpos IgG anti-HEV en la población analizada fue del 4.16%. La seropositividad para HEV predominó en los hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) (2.8%,  $P < 0.05$ ) con rol sexual inter (2.27%,  $P < 0.05$ ) y fue mayor (54.5%) en los PVVIH en etapa C3. Asimismo, los PVVIH con seropositividad de

anticuerpos IgG anti-HEV tuvieron niveles de fosfatasa alcalina más elevados en el grupo de los HEV positivos ( $P < 0.05$ ), además de conteos más elevados de células T CD3+ [1395 (1454 -3961),  $P < 0.05$ ], y de células TCD8+ [1186 (957-3663),  $P < 0.05$ ]. Por su parte, los pacientes con seropositividad a HEV mostraron un cociente CD4+/CD8+ más bajo. El 72.72% de los pacientes seropositivos a HEV tienen bajas probabilidades de fibrosis al momento del diagnóstico (APRI F0-F1,  $P < 0.05$ ), mientras que el 27.27% de los pacientes seropositivos a HEV, mostró un grado de fibrosis hepática más avanzado (APRI F3-F4,  $P < 0.05$ ). La prevalencia de la hepatitis E en los PVVIH fue de 1.89%.

**Conclusiones.** Aunque la seroprevalencia y la prevalencia de HEV es baja en la población estudiada de PVVIH, es importante destacar que cerca de un tercio de los pacientes con seropositividad a HEV, pueden tener fibrosis avanzada al momento del diagnóstico de ambas infecciones.



## Abreviaturas

<b>ALT</b>	Alanina transaminasa
<b>AST</b>	Aspartato transaminasa
<b>ALP</b>	Fosfatasa alcalina
<b>APRI</b>	Índice APRI
<b>BT</b>	Bilirrubina total
<b>BD</b>	Bilirrubina directa
<b>BI</b>	Bilirrubina indirecta
<b>CDC</b>	Centro de Control de Enfermedades de EUA
<b>CV</b>	Carga de RNA viral del VIH
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DAAs</b>	Antivirales de acción directa
<b>FA</b>	Fosfatasa alcalina
<b>FIB4</b>	Índice FIB4
<b>GGT</b>	Gamma-glutamyl-transferasa
<b>HEV</b>	Virus de la Hepatitis E
<b>HSH</b>	Hombres que tienen sexo con hombres
<b>HSM</b>	Hombres que tienen sexo con mujeres
<b>IE</b>	Inhibidores de entrada
<b>IF</b>	Inhibidores de la fusión
<b>INsTI</b>	Inhibidores de integrasa ( <i>Del inglés</i> integrase strand transfer inhibitors)
<b>IP</b>	Inhibidores de la proteasa
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>INR</b>	International Normalized ratio
<b>LDH</b>	Deshidrogenasa láctica
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mM</b>	milimolar
<b>μL</b>	microlitro
<b>NAAT</b>	Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos
<b>ng</b>	nanogramos
<b>ORF</b>	Marco de lectura abierto ( <i>del inglés</i> Open Reading frame)
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>pmol</b>	picomoles
<b>PVVIH</b>	Personas que viven con la infección por VIH
<b>PREP</b>	Profilaxis pre-exposición
<b>qPCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>RT-PCR</b>	Transcripción inversa-Reacción en cadena de la polimerasa
<b>Sida</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>TAR</b>	Tratamiento antirretroviral
<b>TP</b>	Tiempo de protrombina
<b>TPPA</b>	Tiempo de tromboplastina parcial activada
<b>UI/mL</b>	Unidades Internacionales por mililitro
<b>VIH</b>	Virus de inmunodeficiencia humana

## MARCO TEÓRICO

### Infección por VIH

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus linfotrópico y agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida); una enfermedad caracterizada por una disminución progresiva en el número de linfocitos T CD4+, susceptibilidad a infecciones oportunistas y neoplasias, disfunción inmune, estado proinflamatorio, entre otras afectaciones. [1,2,3]. Las principales vías de adquisición de esta infección son la vía sexual, transfusional, perinatal. Generalmente, el tiempo de progresión de la enfermedad hasta la muerte (en un individuo que no recibe tratamiento), puede tomar un período de aproximadamente 10 años [3]. La pérdida progresiva de linfocitos T CD4+, se debe al linfotropismo del VIH y porque este induce muerte celular por diversos mecanismos, así como agotamiento funcional de linfocitos T CD8+, y pérdida de otras subpoblaciones de células del sistema inmune como macrófagos y células dendríticas [4].

En la práctica clínica. se utiliza frecuentemente el sistema de clasificación o estadificación de la infección por VIH del CDC para adultos y adolescentes infectados con VIH; con base en las condiciones clínicas asociadas con el VIH y los recuentos de linfocitos T CD4+ de sangre periférica [5]. De esta manera, los recuentos de linfocitos T CD4+ permiten establecer 3 categorías: categoría 1 con recuentos de células T CD4+ > 500 células/ $\mu$ L; categoría 2 con recuentos de células T CD4+ entre 200 y 499 célula/ $\mu$ L y categoría 3 con recuentos de células T CD4+ < 200 células/ $\mu$ L. Estas categorías clínicas son también mutuamente excluyentes. Por otra parte, el sistema CDC permite establecer las categorías A, B y C con base en las condiciones clínicas. La categoría A incluye la primoinfección o infección aguda, la infección asintomática y la linfadenopatía generalizada y persistente. La categoría B incluye enfermedades indicativas de cierto deterioro de la inmunidad celular, otras enfermedades atribuibles a la infección misma por VIH y otros procesos patológicos cuyo curso o tratamiento se complica por la subyacente infección con VIH. Por último, en la categoría C se agrupan las entidades indicadoras de un grave defecto inmune y que se consideran definitorias de SIDA. Cruzando ambas categorías se obtienen 9 subcategorías: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 y C3; que mezclan la clínica con el estado inmunológico, ya que las manifestaciones clínicas por si solas no constituyen marcadores de progresión,

pues aparecen tardíamente en el curso de la infección por VIH, cuando el compromiso inmunológico ya se ha establecido [5].

Por otra parte, la infección por VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. Se estima que 39 millones [33.1- 45.7 millones] de personas viven con la infección por VIH, en todo el mundo [6]. En consiguiente, esta infección es considerada como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo [3]. Desde 1983 y hasta al segundo trimestre de 2023, en nuestro país, se han notificado oficialmente 361,095 casos de infección por el VIH, siendo en la actualidad 232,383 personas, las que viven con la infección por VIH (PVVIH). Tan solo en 2022 se notificaron en nuestro país 17,761 casos nuevos y hasta el segundo trimestre de 2023 se han notificado 9,035 [7]. Con la introducción tratamiento antirretroviral combinado (TAR) desde 1996; la morbi-mortalidad de la infección por VIH se ha modificado de manera importante abriendo paso a la expresión a la expresión de otras comorbilidades, como las enfermedades hepáticas que han mostrado un curso más acelerado en PVVIH [8]. Las hepatitis virales siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los PVVIH, y más aún cuando están asociadas a hígado graso secundario a antirretrovirales evidenciando incluso anormalidades en las pruebas de función hepática asociadas a la infección por VIH [9,10].

### **Hepatitis virales**

Las hepatitis virales siguen siendo un importante problema de salud mundial, afectando a millones de personas en todo el mundo, con una significativa morbilidad y mortalidad [11]. Estas abarcan una amplia gama de enfermedades clínicas, desde asintomáticas y autolimitantes, hasta enfermedades hepáticas crónicas e insuficiencia hepática aguda [12]. Se reconocen 5 hepatitis virales: A, B, C, D y E. La hepatitis A (HAV) produce con frecuencia hepatitis aguda autolimitante. Por su parte, los virus de la hepatitis B (HBV), C (HCV), D (HDV) y en ocasiones, E (HEV) pueden evolucionar a infecciones crónicas. En las hepatitis virales, el daño hepático no es ocasionado directamente por los virus hepatotrópicos; sino por mecanismos inmunomediados. De aquí que, el tipo y la intensidad de la respuesta inmune inducida por los diferentes virus hepatotrópicos, determinará el tipo de patología hepática implicada [13].

## **Hepatitis E**

En los últimos años, la infección por el virus de hepatitis E (HEV) ha recibido una mayor atención como una infección emergente y un problema de salud pública, que va en aumento [14].

El virus de la hepatitis E (HEV) es la causa más común de hepatitis viral aguda en todo el mundo [15]. Fue inicialmente notificada en 1980, como una hepatitis no A, no B, que causa una hepatitis aguda epidémica transmitida por el agua [16]. Este patógeno se considera un virus re- y emergente, particularmente en los países desarrollados. Sin embargo, a pesar de los crecientes desafíos de salud pública de este patógeno, la carga de esta hepatitis aún se subestima, debido a la falta de escrutinio clínico, diagnóstico erróneo, subdiagnóstico y la falta de controles de rutina de la enfermedad en los hospitales. De hecho, su prevalencia puede variar dentro de los diferentes grupos de población y entre regiones del continente [17,18,19].

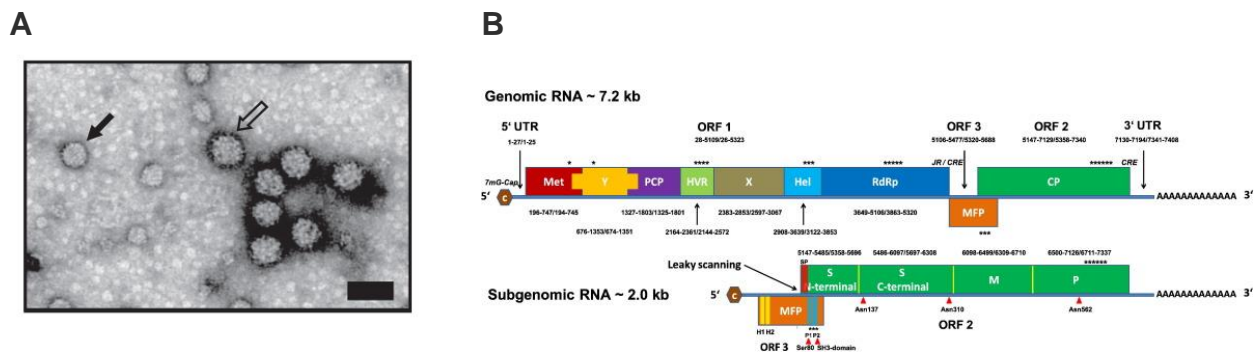
Se considera que esta infección, suele ser asintomática o sintomática leve o que incluso se puede autolimitar, en la gran mayoría de los casos. La presentación clásica de la hepatitis E se caracteriza por ictericia aguda en el 3 – 30% de los pacientes [20]. Si bien la gran mayoría de los casos de la infección aguda por el HEV pueden autolimitarse; la persistencia viral puede resultar en trastornos extrahepáticos, complicaciones neurológicas, renales, así como hepatitis crónica que conduce a cirrosis y hepatitis fulminante, especialmente en individuos inmunocomprometidos [21,22]. La hepatitis E crónica, también ha sido reportada en individuos receptores de transplante de órgano sólido, con viremias persistentes de 3 a 6 meses [21,22,23,24].

### **Características virológicas de HEV**

El HEV pertenece a la familia de los virus *Hepeviridae*, subfamilia *Orthohepevirinae*, género *Paslahepevirus* [25]. Las cepas virales patogénicas para los humanos, se agrupan dentro de las especies de *Paslahepevirus balayani* (Antes *Orthohepevirus A*), las cuales se dividen en 8 genotipos (HEV-1, HEV-2, HEV-3, HEV-4, HEV-5, HEV-6, HEV-7 y HEV-8). Los genotipos HEV-1 y HEV-2 están exclusivamente restringidos a humanos, mientras que los genotipos HEV-3 y HEV-4 pueden infectar tanto a humanos

como a especies animales, siendo el cerdo el principal reservorio, junto con ciervos, jabalíes y conejos [15].

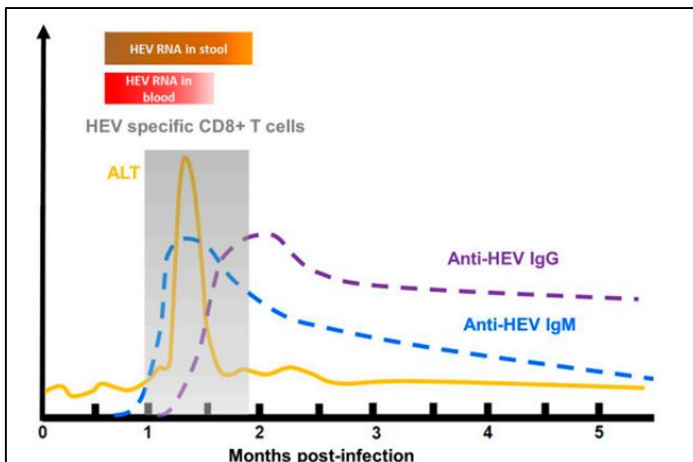
El HEV es un virus *cuasienvuelto*, lo que significa que puede existir en estado no envuelto (HEV) o puede estar recubierto en una membrana derivada de lípidos (HEV envuelto (eHEV)). El diámetro del eHEV puede ser de 27-34 nm [15]. Los viriones encontrados en heces y líquido biliar suelen ser no envueltos, mientras que los viriones que circulan en sangre, se encuentran en una configuración *cuasienvuelta* y suelen estar asociados a las membranas celulares de leucocitos [26]. A diferencia de los virus envueltos clásicos, las partículas cuasienvueltas de HEV (eHEV), carecen de antígenos virales en la superficie y, por lo tanto, son insensibles a la acción de los anticuerpos neutralizantes en los ensayos de neutralización estándar [26,27,28,29]. En relación a su material genético, el HEV es un virus de RNA lineal de cadena sencilla y polaridad positiva (ssRNA+), cuya longitud es de 7.2 Kb. Su genoma está conformado por 3 marcos de lectura abiertos (ORF 1, ORF 2, ORF 3) y un cuarto ORF 4 exclusivo del genotipo 1. El ORF2 codifica para la cápside viral en donde se encuentran los sitios antigénicos blanco de la respuesta inmune [28] (Figura 1).



**Fig. 1. Viriones de Hepatitis E.** A) Micrografía electrónica de transmisión del HEV en un cultivo de células PLC/PRF/5. La flecha rellena en negro, indica la configuración envuelta del virus, mientras que la flecha no rellena, indica la configuración no envuelta del virus. Tomada de: [26]. (B) Representación esquemática del genoma viral de HEV. Tomada de: [27].

## Presentación clínica de la Hepatitis E

Los síntomas de la hepatitis E suelen ser indistinguibles de la hepatitis A [20]. La presentación clínica de la hepatitis E ocurre en tres fases: prodrómica, icterica y convaleciente. En la fase prodrómica, cuya duración puede ser de 1 a 10 días, se presentan síntomas como fiebre, anorexia, náuseas intensas o vómitos ocasionales, mialgia, fatiga y malestar general. Los hallazgos de laboratorio incluyen niveles crecientes de enzimas hepáticas séricas (ALT y AST), de fosfatasa alcalina y  $\gamma$ -glutamyl transferasa (GGT); mientras que la bilirrubina sérica puede estar normal o ligeramente elevada. Es posible observar los pacientes, heces de color claro y orina oscura. En algunos pacientes con hepatitis E aguda, el nivel de ALT en esta fase puede alcanzar hasta 1500 UI/L (Figura 2).



**Fig. 2. Marcadores de laboratorio en la hepatitis E aguda autolimitada.** Tomada de: [20, 28].

La fase prodrómica, es seguida por la fase icterica que puede durar de 14 a 28 días. La característica de esta fase es la aparición de ictericia en el 40% de los pacientes [27]. Muchos síntomas de la fase prodrómica comienzan a ceder, con excepción de la hiperbilirrubinemia. Puede haber hepatomegalia palpable durante la examinación física, con o sin esplenomegalia. Tras la fase icterica, el paciente empieza a recuperarse con mejoría de los síntomas y desaparición de la ictericia. Esta etapa de la enfermedad se conoce como fase de convalecencia, la cual se caracteriza por el retorno a la normalidad de los niveles plasmáticos de las enzimas hepáticas [30].

### **Cronicidad de la infección y manifestaciones extrahepáticas**

Como se mencionó previamente, la hepatitis E se autolimita en la mayoría de los casos. Sin embargo, los pacientes con inmunocomprometidos, tales como receptores de trasplantes de órganos sólidos y bajo quimioterapia con inmunosupresores o inmunomoduladores, los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, así como aquellos con enfermedades autoinmunes (enfermedades reumáticas) que reciben terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras tienen mayor riesgo de hepatitis E crónica [31,32]. La infección crónica por HEV está definida por la detección de RNA viral por 3-6 meses [33]. Un porcentaje menor de los casos crónicos de la hepatitis E pueden desarrollar fibrosis y cirrosis en dos años [24]. La colangitis destructiva con infiltrado de células polimorfonucleares, también ha sido reportada en estos pacientes con hepatitis E crónica [35]. Entre las manifestaciones extrahepáticas reportadas en pacientes con hepatitis E crónica están el síndrome de Guillain-Barré, la amiotrofia neurálgica, la mielitis y la encefalitis, lesiones cerebrovasculares y demencia [20]. Muchas de estas manifestaciones neurológicas, son el resultado de inflamación dada por este virus. Al infectarse las células neuronales con HEV, la replicación viral en el sistema nervioso, induce inmunopatogenia. Este tipo de manifestaciones a nivel neurológico, afecta en mayor medida a pacientes inmunocomprometidos, en donde muchas veces el diagnóstico no es realizado, sino hasta etapas tardías cuando la infección se encuentra establecida en el sistema nervioso [20]. En muchos otros casos de hepatitis fulminante por HEV; la alta tasa de mortalidad está estrechamente relacionada con cargas virales altas y la respuesta débil de células T [20].

### **Hepatitis E en población VIH**

Dada la analogía en la vía de transmisión orofecal, que comparten HEV y HAV en población de PVVIH, se puede considerar que el riesgo de adquisición de ambos virus, puede estar relacionado con los contactos sexuales y el alto número de parejas sexuales [36]. Como se mencionó con anterioridad, la infección por VIH en individuos sin tratamiento, se caracteriza por una disminución progresiva en el número de linfocitos T CD4+, susceptibilidad a infecciones oportunistas y neoplasias, disfunción inmune y estado proinflamatorio, entre otros [1,2,3]. Además, los PVVIH engloban características

inmunológicas, epidemiológicas y clínicas que pueden modificar la patogenia del HEV y de otros virus hepatotrópicos como HAV, HBV y HCV [37,38]. El estado inmunocomprometido se asocia con la excreción viral prolongada del HAV en el tracto intestinal y la recuperación tardía del ambiente intestinal [39]. Si bien la mayoría de los PVVIH evolucionan de manera favorable después del inicio del TAR (aun estando bajo control virológico), siguen teniendo más probabilidades de desarrollar patologías y complicaciones de la función hepática que la población general, debido al daño inherente a la infección por el VIH y la toxicidad de algunos medicamentos antirretrovirales (ARVs) y antibióticos [37]. Por otra parte, la sobreinfección con otros virus causantes de hepatitis, se asocia con la progresión de las enfermedades hepáticas, ya que varios virus hepatotrópicos que infectan a un solo paciente pueden amplificar el daño hepático. A este respecto, se ha descrito una alta seroprevalencia de HEV y hepatitis más grave, en pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente por HBV y HCV [40].

Pocos estudios han documentado la seroincidencia de HEV en PVVIH, y no existen estudio en PVVIH en México [37,38]. Un estudio demostró que la seroprevalencia de IgG anti-HEV en PVVIH en España, era de 10.4%, superando la seroprevalencia observada en donadores de sangre, y mujeres embarazadas de la misma área geográfica [41]. Otros dos estudios han reportado una seroprevalencia de HEV en PVVIH de 45-68% en áreas endémicas de HEV en el continente africano [37,43]. La coinfección HEV/VIH puede llegar a pasarse por alto o ser diagnosticada de manera errónea, dado que existen fármacos antirretrovirales que pueden inducir daño y lesión entre los PVVIH que reciben TAR [38]. Por lo general, los PVVIH y que poseen conteos bajos de células T CD4+ (<200 células/ $\mu$ L), son más proclives a desarrollar la infección persistente o crónica de HEV, con niveles de ALT ligeramente elevados [41]. También se ha documentado que los pacientes inmunocomprometidos pueden no eliminar la infección por HEV [41,42]. Los conteos de células T CD4+ bajos en sangre parecen ser el factor de riesgo más asociado a la infección por HEV en os PVVIH [43,44,45]. Otros factores como el consumo de carne o el convivir en proximidad con animales no están claramente asociados. La progresión a la cronicidad, así como las manifestaciones extrahepáticas de HEV parecen raras en los PVVIH [45]. Por otra parte, las implicaciones de la infección por HEV en la progresión de la enfermedad hepática y la cronicidad de la hepatitis E son poco conocidas en los



PPVIH [46,47,48,49]. Se ha propuesto que los hepatocitos y/o las células de Kupffer pueden estar directamente involucrados y que la lesión hepática puede diferir dependiendo del curso de la infección temprana del HEV [38].

### **Diagnóstico de la infección de la infección por HEV**

Las pruebas de diagnóstico para detección de HEV son de particular importancia entre los pacientes que muestran signos y síntomas de hepatitis viral, especialmente en aquellos casos en donde la confirmación no pueda realizarse mediante pruebas virológicas de rutina. Asimismo, la European Association for the Study of the Liver (EASL) recomienda la prueba HEV en todos los pacientes inmunocomprometidos y que muestren datos anormales e inexplicables de sus pruebas de función hepática [33].

Poco después del inicio clínico, los marcadores bioquímicos se elevan y los anticuerpos comienzan a aparecer. Los anticuerpos IgM son los primeros en aparecer, seguidos poco después por los anticuerpos IgG. Los anticuerpos IgM tienen una vida relativamente corta (normalmente no más de tres o cuatro meses, pero pueden persistir hasta un año); sin embargo, la respuesta de IgG es de larga duración con el aumento de la afección y la maduración de afinidad de los anticuerpos con el tiempo [20,37,40]. Debido a los efectos de la inmunosupresión y/o a la baja sensibilidad de diversos ensayos, los anticuerpos anti-HEV pueden pasar desapercibidos o detectarse de manera inconsistente en algunos de estos pacientes, complicando aún más el diagnóstico de la hepatitis E y en consiguiente el retraso del tratamiento médico [30,49]. Es por ello que el diagnóstico de las infecciones agudas y crónicas por HEV requieren de una combinación de técnicas serológicas y de pruebas de detección/amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) [33,50,51]. Las pruebas NAAT para HEV son de gran ayuda para cuantificar con precisión la carga viral de HEV, especialmente para monitorear disminuciones significativas en el suero o plasma de las cargas virales y como predictor de la respuesta virológica en aquellos pacientes que reciben tratamiento [52]. El HEV *cuasienvuelto*, suele estar asociado a las membranas celulares de leucocitos; por lo que es aconsejable que tanto los ácidos nucleicos como las cargas virales deban detectarse en estas células [26,53]. En la actualidad, existen muy pocas pruebas NAAT comerciales para la detección de RNA viral de HEV en suero o plasma de humanos [33,54,55]. La gran

mayoría de los ensayos utilizados basados en la detección de la región de ORF2 que se sobrelapa con la región ORF3, pueden detectar los cuatro genotipos principales de HEV que infectan a los humanos [55]. Sin embargo, la elevada variabilidad genética de HEV en estas regiones ORF2/ORF3, así como el alto contenido de GC en su genoma viral; han complicado el diseño de pruebas NAAT universales para la detección de al menos estos 4 genotipos más prevalentes en los humanos, a nivel mundial [54,55,56,57,58].

### **Tratamiento de la Hepatitis E**

El objetivo más importante en el tratamiento de cualquier hepatitis viral es evitar la enfermedad hepática crónica y sus complicaciones [13]. El manejo de la infección por HEV estará determinado por la presentación clínica [57,58,59]. No existe un tratamiento específico capaz de alterar el curso de la hepatitis E aguda. Debido a que en la mayoría de los casos que cursan de manera aguda, la enfermedad suele ser autolimitada y la hospitalización no suele ser necesaria. Por el contrario, los casos de hepatitis fulminante si ameritan hospitalización. En relación a los pacientes con algún tipo de inmunocompromiso con hepatitis E crónica, está documentado que se benefician con el tratamiento específico con ribavirina. En algunas situaciones específicas, el interferón también se ha utilizado con éxito [60]. En un metaanálisis que incluyó a 395 pacientes con hepatitis E crónica, la monoterapia con ribavirina 9-1200 mg (QD), durante una mediana de 3 meses, permitió una respuesta virológica sostenida en el 76 % de los pacientes [9]. Debido a los efectos adversos de la ribavirina y por el riesgo inminente de desarrollar descompensación hepática en algunos pacientes con hepatitis E, la eficacia de Sofusvir como antiviral contra HEV fue evaluada [61]. En el estudio piloto HepNet SofE (ensayo piloto de fase II, prospectivo, multicéntrico) realizado en 9 pacientes con carga viral detectable de HEV (tres meses antes del inicio del estudio) [62], se demostró que sofosbuvir tiene un efecto moderado sobre la replicación viral de HEV, comparado con el efecto *in vitro* sobre el HCV. De manera interesante, la combinación de sofosbuvir y ribavirina tiene un efecto antiviral aditivo. De manera opuesta, otro estudio demostró que en un paciente masculino de 30 años, con enfermedad de Crohn, síndrome de intestino corto, fibrosis hepática asociada a nutrición parenteral total e insuficiencia renal crónica, con antecedente de trasplante de órgano sólido desarrolló hepatitis E crónica

por HEV Gt-3 no respondió a monoterapia con ribavirina ni mostró respuesta virológica sostenida con biterapia ribavirina/sofosbuvir debido a que el HEV aislado mostró 4 mutaciones asociadas con la resistencia a ribavirina [63].

Si bien ha habido un cambio en el paradigma de la hepatitis E como problema zoonótico, asumido ahora también como causa más común de hepatitis viral aguda en muchos países de Europa, es necesario conocer la seroprevalencia y la prevalencia de infección por HEV en nuestro entorno, a fin de conocer el impacto de este virus emergente y desarrollar un plan de respuesta concordante con hallazgos obtenidos estudios clínicos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los PVVIH engloban ciertas características inmunológicas, epidemiológicas y clínicas que pueden modificar la patogenia de otros virus hepatotrópicos, como HCV, HBV y muy probablemente, el HEV. Al igual que la infección por HCV y HBV, la infección por HEV constituye un factor de riesgo que contribuye cada vez más, en el desarrollo de enfermedades metabólicas en la población de PVVIH. La analogía en la vía de transmisión orofecal, compartida entre HEV y HAV en población de PVVIH, sugiere que el riesgo de adquisición de HEV, también puede estar relacionado con los contactos sexuales y el alto número de parejas sexuales entre los PVVIH.

Si bien la mayoría de los PVVIH evolucionan de manera favorable después del inicio del TAR, aun estando bajo control virológico siguen teniendo riesgo de desarrollar hepatitis virales, entre las cuales se encuentra la producida por el HEV. A este respecto, los pacientes con inmunocompromiso pueden no llegar a eliminar por completo la infección por HEV.

Aunque México es considerado un país de baja endemicidad de la infección por HEV, la población de PVVIH que concentra, los patrones de transmisión de la hepatitis E en esta población, motivan a investigar cuál es la prevalencia de la hepatitis E en los PVVIH. Sin embargo, no existe actualmente un estudio de la prevalencia del HEV en PVVIH en nuestro país.

## JUSTIFICACIÓN

La OMS, plantea como objetivo global eliminar para el año 2030, las hepatitis virales [8]. Los datos epidemiológicos sobre la seroprevalencia y prevalencia de la infección por el HEV en los PVVIH, pueden contribuir al enfoque renovado en la hepatitis viral, entre los PVVIH. Por otra parte, esta información es clave para refinar los enfoques de y las estrategias de prevención y tratamiento de esta hepatitis viral. En el momento actual, son muy pocos los estudios de los que se dispone acerca de la coinfección HEV/HIV. Por lo que, con la información del presente estudio, se podrá conocer la seroprevalencia de HEV en esta población de pacientes con inmunocompromiso; lo que resultaría útil para la vigilancia hepática de los PVVIH, a fin de seleccionar o ajustar el tratamiento antiviral y régimen antirretroviral más adecuado, minimizando la aparición de enfermedad hepática crónica, la hepatotoxicidad por fármacos y sus complicaciones. Asimismo, los hallazgos del presente estudio, buscan resaltar la importancia de realizar un tamizaje pre-TAR y tratamiento oportuno de la Hepatitis E, a fin de evitar la progresión del daño hepático y disminuir la mortalidad de este grupo de pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia y la seroprevalencia de la infección por HEV en los pacientes con reciente diagnóstico de la infección por VIH en el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” del CMN “La Raza” del IMSS?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la seroprevalencia y la prevalencia de la infección por HEV, en los pacientes de reciente diagnóstico de la infección por VIH, en el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” del CMN “La Raza” del IMSS.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Conocer la seroprevalencia de la Hepatitis E en pacientes con diagnóstico reciente de la infección por VIH, sin experiencia a tratamiento antirretroviral, mediante detección de anticuerpos IgM e IgG anti-HEV.
2. Conocer la prevalencia de la Hepatitis E en pacientes y prueba NAAT de PCR en tiempo real (qPCR). Validar mediante secuenciación Sanger, aquellas muestras que resulten positivas a HEV detectadas por pruebas NAAT de qPCR y analizar la filogenia del HEV.
3. Describir los hallazgos clínicos hepáticos y extrahepáticos en los PVVIH con serología positiva y/o NAAT positivo a HEV.
4. Conocer los factores de riesgo asociados a la infección por HEV en los PVVIH de reciente diagnóstico.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula**

La seroprevalencia de la Hepatitis E en pacientes con diagnóstico reciente de la infección por VIH, sin experiencia a tratamiento antirretroviral, es del 19.2 %.

### **Hipótesis alterna**

La seroprevalencia de la Hepatitis E en pacientes con diagnóstico reciente de la infección por VIH, sin experiencia a tratamiento antirretroviral, es menor al 19.2 %.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño y universo del estudio

Se diseñó un estudio un estudio observacional, analítico, transversal. Se seleccionaron pacientes Adultos (mayores de 18 años), ambos géneros que aceptaron participar en el estudio, con reciente diagnóstico de la infección por VIH, atendidos en el Hospital de Infectología del CMN “La Raza”, sin experiencia al TAR y que aceptaron participar en el presente estudio cumpliendo con los criterios de elegibilidad. Se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes que acudan a valoración al Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN “La Raza” ya sea en la consulta u hospitalizados. Se realizó un muestro probabilístico sistematizado con una población pareada 1:1 de pacientes ambulatorios y pacientes hospitalizados. Se calculó un tamaño de muestra para una muestra finita, tomando en cuenta la PVVIH de reciente diagnóstico de VIH que anualmente recibe el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” del CMN “La Raza”; así como dos estudios sobre seroprevalencia de HEV, en población de pacientes que viven con la infección por VIH [24,64], resultando, un tamaño de muestra de 237 pacientes, que consideró un 20% de pérdidas.

### CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

**Criterios de inclusión** Pacientes Adultos (mayores de 18 años), ambos géneros, con infección por VIH confirmada y de reciente diagnóstico y sin experiencia al TAR o PREP. Pacientes con expediente de laboratorio y clínico completo. Pacientes que acepten participar y que firmen el consentimiento informado.

**Criterios de exclusión:** Pacientes menores de 18 años. Pacientes con experiencia a TAR o PREP, pacientes con expediente de laboratorio y clínico incompleto. Pacientes que no firmen el consentimiento informado. Pacientes embarazadas.

**Criterios de eliminación:** Pacientes que se retiren voluntariamente del estudio o cuya muestra de sangre/plasma y botón leucocitario sea insuficiente para la obtención de 500 ng/μL RNA viral y que pueda limitar las pruebas NAAT y la serología de HEV.



## **Organización de la Investigación**

### **Pacientes y obtención del consentimiento informado**

Se reclutaron 280 pacientes cumpliendo los criterios previamente referidos, del 10 de diciembre de 2022 al 21 de septiembre de 2023, atendidos de primera vez al servicio de Infectología adultos del Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” del CMN “La Raza”. Mediante un muestreo probabilístico sistematizado, se reclutó un paciente en el área de hospitalización por cada paciente reclutado en la consulta externa del mismo Hospital de Infectología del CMN “La Raza”. Se revisó la historia clínica completa de cada uno de los pacientes, y se les invitó a participar en el protocolo, explicándoles los objetivos del estudio. Posteriormente se les proporcionó la carta de consentimiento informado y se recabó su firma (Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos) (ANEXO I) en apego a los Aspectos éticos (ANEXO III).

### **Recolección de Datos**

Se elaborará el instrumento de recolección de datos (ANEXO II) para recabar los datos sociodemográficos, antecedentes de transfusión, andrológicos, características virológicas e inmunológicas de los pacientes, comorbilidades infecciosas y no infecciosas, zoonosis y conductas de los pacientes que se consideraron factores de riesgo para la infección por HEV. La información recabada se registró en una base de datos con el programa SSPS IBM v. 9.0.

### **Toma de muestra, transporte y preservación**

Se tomaron muestras de 4 mL de sangre antecubital en tubos con anticoagulante EDTA, de los pacientes seleccionados, durante la consulta médica, en cama de hospital y en la consulta externa de Infectología, del Hospital de Infectología del CMN “La Raza”. Las muestras se transportaron bajo condiciones estrictas de bioseguridad (ANEXO IV), al laboratorio de Virología de la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI "Dr. Silvestre Frenk Freund", para su procesamiento. La sangre colectada se centrifugó a 3200 rpm durante 20 minutos a temperatura ambiente para separar el plasma y el botón celular leucocitario (Buffy coat). El

plasma se congeló a -80°C y reservó para la determinación de anticuerpos de la clase IgG anti-HEV mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA).

### **Métodos serológicos: ELISA para detección de IgG anti-HEV**

La detección de anticuerpos de la clase IgG, se llevó a cabo con 10 µL de plasma, empleando un ensayo inmunoenzimático cuantitativo con el estuche comercial ELISA Anti-virus-hepatitis-E IgG, de la marca Euroimmune® y siguiendo las instrucciones del fabricante. Se leyeron densidades ópticas empleando un equipo espectrofotómetro modelo DYNATECH MR5000, a una longitud de onda de 450 nm y a una longitud de onda de referencia de entre 650 nm. Para el cálculo de las Unidades Relativas por mililitro (UR/mL) se consideraron las densidades ópticas registradas y se interpolaron los resultados empleando una curva de calibración incluida en el estuche comercial. Se consideraron muestras con resultado negativo aquellas <0.8 UR/mL, con resultado positivo aquellas muestras con resultado  $\geq 1.1$  UR/mL. Las muestras cuyas UR/mL de 0.81-1.1, fueron consideradas como resultado dudoso.

### **Prueba NAAT: Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-qPCR)**

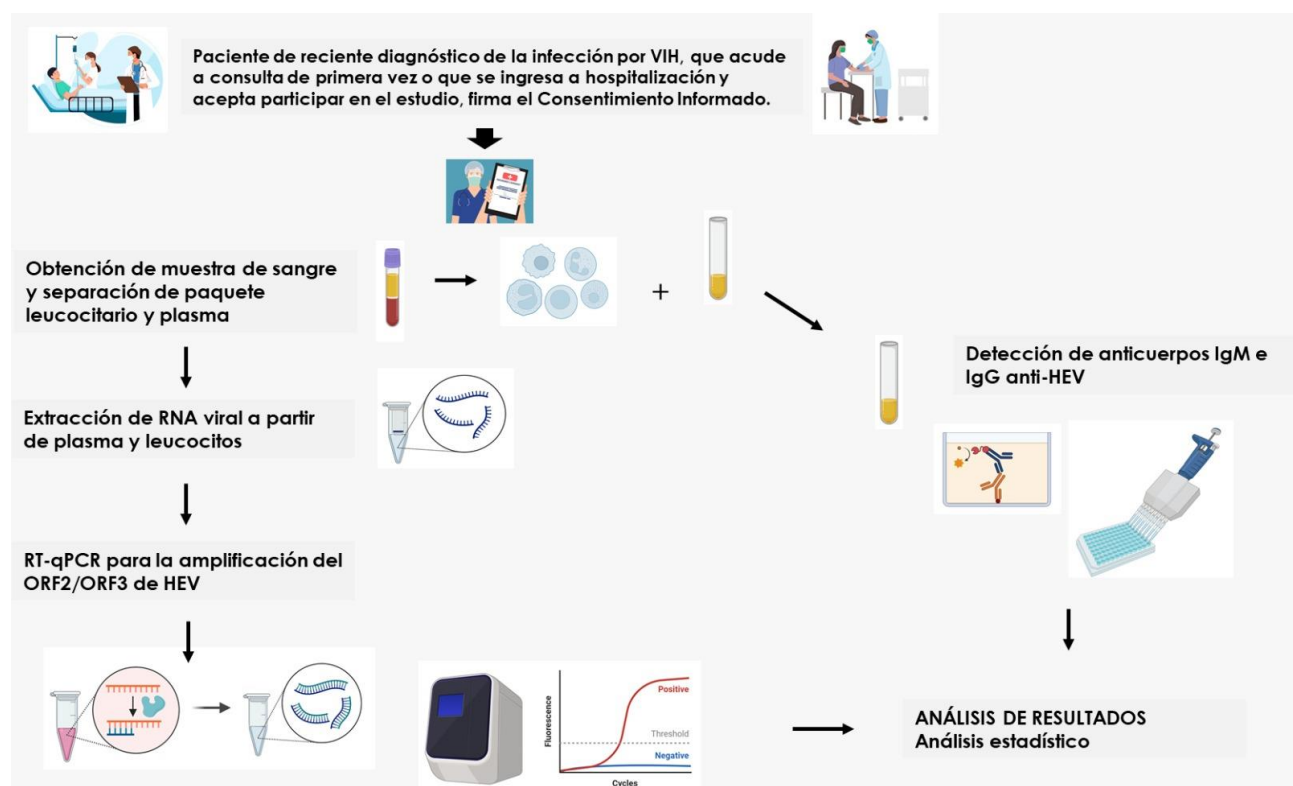
Para la detección de RNA de HEV, se utilizaron 140 µL de plasma de paciente. La extracción de RNA viral a partir del plasma se llevó a cabo con el kit RNA viral extraction Qiagen®, Alemania, siguiendo las instrucciones del fabricante. La detección del RNA viral del HEV se realizó mediante Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-qPCR de la región conservada de la región ORF3, usando el kit comercial RealStar® HEV RT-PCR, Kit 2.0 de la marca Altona y un equipo termociclador para PCR en tiempo real Rotor-Gene Qiagen®.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como medias  $\pm$  DE o medianas e intercuartiles (IQR). Las variables nominales y categóricas se expresaron como números y porcentajes (%). Para comparar las variables con distribución normal se utilizó la prueba *t*

de Student para muestras independientes. Para las variables cuantitativas continuas sin distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las variables nominales y categóricas, se analizaron con la prueba de Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $P < 0.05$ . Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 20.0 (SPSS, Inc).

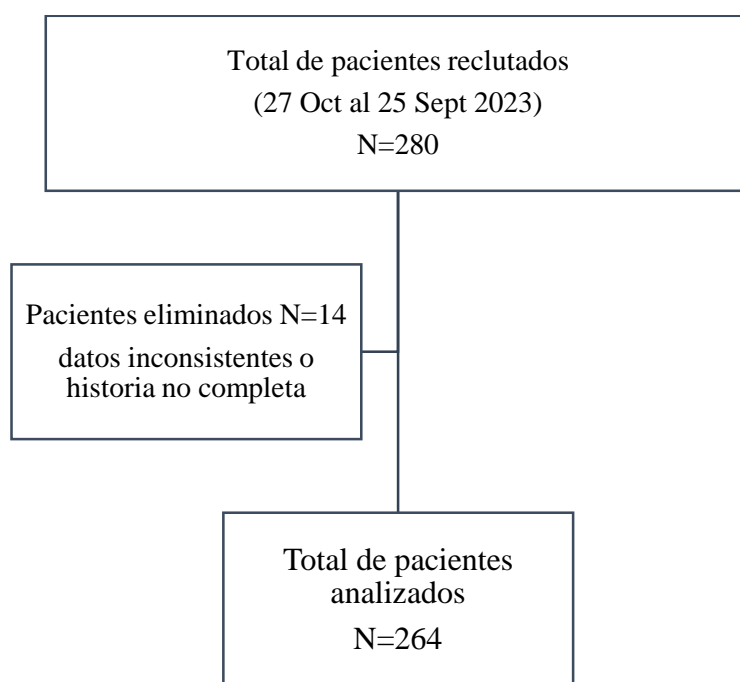
La figura 3, resume la estrategia experimental utilizada en este trabajo.



**Figura 3. Estrategia experimental empleada en este trabajo.**

## RESULTADOS

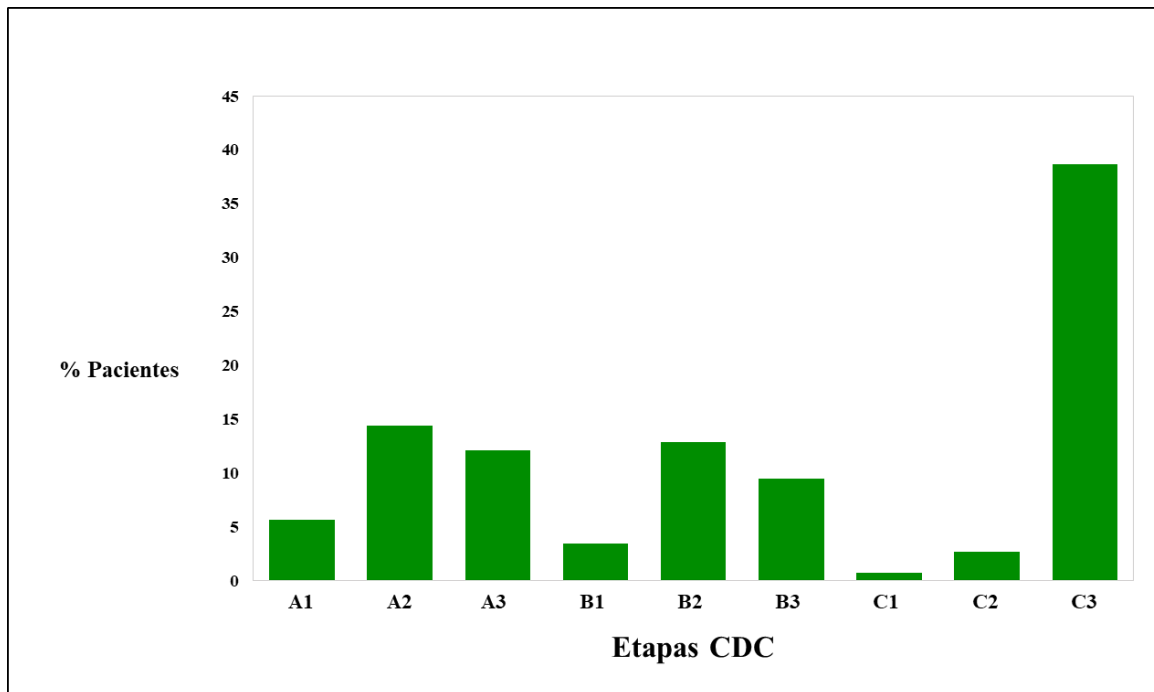
Se reclutaron 280 pacientes entre los meses de Octubre 2022 y Septiembre del 2023, de los cuales 264 resultaron elegibles para el estudio y 16 pacientes fueron eliminados por datos inconsistentes o historia clínica no completa (Figura 4). De los 264 pacientes reclutados, al momento del diagnóstico 102 (38.6%) se encontraban en etapa C3 de la infección por VIH, seguido por 38 (14%) en etapa A2 y 34 (13%) en etapa B2, (Figura 5).



**Figura 4. Población de estudio analizada**

La mediana de edad de los participantes fue de 29 años (26-36), con un predominio del género masculino (96.59%). Se incluyeron 136 (51.51%) pacientes hospitalizados y 128 (48.49%) ambulatorios. Se detectaron 11 muestras de plasma con resultado reactivo o seropositividad a HEV (anticuerpos IgG anti-HEV), lo que dio como resultado una seroprevalencia general del 4.16 % en la población de estudio. De los 11 pacientes con

resultado reactivo a HEV, 7(2.65%) estuvieron hospitalizados y 4(1.51%) correspondieron a pacientes ambulatorios.



**Figura 5. Estadificación de la infección por VIH en la población de estudio, con base en los criterios del CDC [5].**

De los parámetros bioquímicos analizados, se encontró que la enzima fosfatasa alcalina se encontraba más elevada en los pacientes seropositivos a HEV, 110 UI/mL (78-226) ( $P=0.05$ ). Asimismo, el conteo de linfocitos T CD3+ [1395 (1454.5-3961),  $P < 0.05$ ] y TCD8+ [1186 (957-3663),  $P < 0.05$ ] se encontraban asociados a la seropositividad a HEV. Por su parte, los pacientes con anticuerpos IgG anti-HEV tenían un cociente CD4+/CD8+ inferior al mostrado en los pacientes no reactivos a HEV [0.2 (0.9-0.35) vs 0.08 (0.02-0.14);  $P < 0.05$ ]. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en los conteos de células T CD4+ entre los pacientes con resultado reactivo y los seronegativos a HEV (Tabla 1). La hepatomegalia tiende a presentarse con mayor frecuencia (18.18%) en los pacientes con serología positiva a HEV ( $P=0.059$ ). No hubo diferencia entre las frecuencias de presentar colangiopatía, ictericia y diarrea entre los pacientes reactivos y no reactivos a HEV ( $P > 0.05$ ) (Tabla 2). Tanto la baja probabilidad de fibrosis (APRI  $< 0.5$ ), como el grado de fibrosis avanzada (APRI  $> 1.5$ ) fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes no

reactivos a HEV ( $P < 0.05$ ). Sin embargo, es importante destacar que 3 (27.27%) pacientes reactivos a HEV mostraron un APRI  $> 1.5$ , indicativo de fibrosis avanzada (F3-F4) al momento del diagnóstico de la infección por VIH (Tabla 3). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la seropositividad a HEV y el indicador no invasivo de fibrosis FIB4.

**Table 1. Características clínicas y bioquímicas de la población de estudio**

Característica	General (N=264)	HEV IgG negativos (n=253)	HEV IgG positivos (n = 11)	P
Edad (años)	29 (26-36)	29 (26-36)	30 (23-44)	0.744
Género				
F	9 (3.40%)	8 (3.03%)	1 (0.37%)	0.289
M	255 (96.6%)	245 (92.8%)	10 (3.78%)	
Hospitalizados	136 (51.51%)	129 (48.86%)	7 (2.65%)	0.411
Ambulatorios	128 (48.49%)	124 (46.96%)	4 (1.51%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
<18.5	33 (12.5 %)	31 (11.74 %)	2 (0.75 %)	0.656
18.5-24.9	168 (63.63 %)	163 (61.74 %)	5 (1.89 %)	
25-29.9	51 (19.31 %)	49 (18.56 %)	2 (0.75 %)	
>30	11 (4.16 %)	10 (3.78 %)	1 (0.37 %)	
Glucosa (mg/dL)	86 (81-91)	86 (81-91)	83 (81-85)	0.395
Urea (mg/dL)	30 (21-36)	30 (21-36)	26 (19-34)	0.187
Creatinina (mg/dL)	0.88 (0.77-1.03)	0.88 (0.77-1.03)	0.79 (0.73-1.09)	0.711
Hemoglobina (g/dL)	14.6 (11-16.17)	14.6 (11.2-16.1)	14.6 (10.2-16.6)	0.718
Plaquetas (x1000 $\mu$ L)	215.07 $\pm$ 82.34	214.22 $\pm$ 82.12	234.45 $\pm$ 89.03	0.601
Leucocitos (x1000 $\mu$ L)	5.1 (3.9-6.8)	5.10 (3.9-6.7)	5.4 (4.1-6.9)	0.833
Linfocitos (x1000 $\mu$ L)	1.70 $\pm$ 1.10	1.69 $\pm$ 1.1	1.88 $\pm$ 1.27	0.540
Neutrófilos (x1000 $\mu$ L)	2.6 (2.06-3.8)	2.6 (2.06-3.83)	2.74 (2.18-4.26)	0.904
Eosinófilos (x1000 $\mu$ L)	0.07 (0.02-0.15)	0.07 (0.02-0.15)	0.05 (0.02-0.10)	0.336
Basófilos (x1000 $\mu$ L)	0.04 (0.02-0.07)	0.04 (0.02-0.07)	0.03 (0.02-0.06)	0.306
Bilirrubina total (mg/dL)	0.6 (0.4-0.8)	0.6 (0.4-0.8)	0.7 (0.5-0.9)	0.444
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.4)	0.591
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.3 (0.2-0.5)	0.3 (0.2-0.5)	0.4 (0.2-0.6)	0.438
Albúmina (g/dL)	4.1 (3.1-4.6)	4.1 (3.1-4.6)	3.9 (2.7-4.4)	0.346
Tiempo de protrombina (seg)	11.3 (10.7-12.4)	11.3 (10.8-12.4)	11 (10.70-11.6)	0.438
Tiempo de tromboplastina (seg)	34.1 (30.8-37.1)	34.1 (30.8-37.1)	33.8 (32.8-41.9)	0.382
INR	0.93 (0.89-1.03)	0.93 (0.89-1.03)	0.91 (0.88-0.96)	0.418
AST (U/L)	20 (20.0-45.7)	28 (20-46)	29 (20-35)	0.812
ALT (U/L)	26.5 (18.0-46.0)	27 (18-46)	22 (20-37)	0.963
GGT (U/L)	36 (21-87)	36 (21-84)	56 (31-306)	0.165
Fosfatasa alcalina (U/L)	85 (70-109)	82.5 (69-107)	110 (78-226)	<b>0.050</b>
LDH (U/L)	209 (176.5-258)	208.5 (175.75-258)	223 (182-261)	0.464
HBV reactivo	24 (9.09)	22 (8.33)	2 (0.75)	0.553
HCV reactivo	12 (4.54)	12 (4.54)	0 (0)	0.567
MSH	8 (3.23%)	7 (2.80%)	1 (0.4%)	<b>0.047</b>
HSH	171 (69.23%)	164 (66.39%)	7 (2.80%)	
HSM	23 (9.31%)	20 (8.09%)	3 (1.21%)	
HSH/HSM	45 (18.21%)	45 (18.21%)	0 (0%)	
IVSA	18.0 (16-19)	18 (16-19)	18 (15-20)	0.641
NPS	14 (5-30)	13 (5-30)	16 (5-30)	0.998
Toxicomanías	79 (29.92%)	76 (28.78%)	3 (1.13%)	0.844
UDI	21 (7.95%)	21 (7.95%)	0 (0%)	0.172
Chemsex	40 (15.15%)	39 (14.77%)	1 (0.37%)	0.558
Sexo grupal	33 (12.5%)	32 (12.12%)	1 (0.37%)	0.717
Rol sexual				
insertivo	57 (21.59 %)	54 (20.45%)	3 (1.13%)	<b>0.019</b>
pasivo	22 (8.33%)	21 (7.95%)	1 (0.37%)	
inter	162 (61.36%)	156 (59.09%)	6 (2.27%)	
Uso de preservativo	70 (50-85%)	70 (50-85%)	55 (40-80%)	0.985
Convivencia intradomiliar con animales domésticos	136 (51.51%)	130 (49.24%)	6 (2.27%)	0.837
Antecedentes transfusionales	25 (9.46%)	25 (9.46%)	0 (0%)	0.607

Linfocitos T CD4+				
> 500 cel/μL	30 (11.45%)	28 (10.68%)	2 (0.76%)	0.446
200-499 cel/μL	92 (35.11%)	90 (34.35%)	2 (0.76%)	
< 199 cel/μL	140 (53.43%)	133 (50.76%)	7 (2.67%)	
Linfocitos T CD3+ (cel/μL)	873.4 (520.2-1491.675 )	851 (499-1161.6)	1395 (1454.5-3961)	<b>0.012</b>
Linfocitos T CD8+ (cel/μL)	621 (381-1013)	597 (380-971)	1186 (957-3663)	<b>0.004</b>
Proporción CD4+/CD8+	0.18 (0.09-0.35)	0.2 (0.9-0.35)	0.08 (0.02-0.14)	<b>0.010</b>
Log CV basal	4.90 (4.20-5.40)	4.93 (4.27-5.45)	4.97 (4.34-5.65)	0.502
Condiciones definitorias de SIDA	99 (37.5%)	93 (35.22%)	11 (4.16%)	0.233

Significancia estadística  $P < 0.05$

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la población de estudio**

Manifestación clínica	General (N=264)	HEV IgG negativos (n=253)	HEV IgG positivos (n=11)	P
Hepatomegalia	10/264 (3.78%)	8/253 (3.16%)	2/11 (18.18%)	0.059
Colangiopatía	6/264 (2.27%)	6/253 (2.37%)	0/11 (0%)	1.000
Ictericia	4/264 (1.51%)	3/253 (1.18%)	1/11 (9.09%)	0.157
Diarrea	14/264 (5.3%)	14/253 (5.53%)	0/11 (0%)	1.000

Significancia estadística  $P < 0.05$

**Tabla 3. Relación de la seropositividad a HEV y los predictores no invasivos de fibrosis.**

Predictor de fibrosis	General (N=264)	HEV IgG negativos (n=253)	HEV IgG positivos (n=11)	P
APRI				<b>0.022</b>
F1-F0	158 (59.84%)	150 (59.28 %)	8 (72.72 %)	
F2	75 (28.40 %)	75 (29.64 %)	0 (0 %)	
F3-F4	31 (11.74 %)	28 (11.06 %)	3 (27.27 %)	
FIB4				0.475
F0-F1	194 (73.48 %)	187 (70.83 %)	7 (63.63 %)	
F2	52 (19.69 %)	49 (18.56 %)	3 (27.27 %)	
F3-F4	18 (6.81 %)	17 (6.69 %)	1 (9.09 %)	

**Tabla. Características descriptivas de los pacientes con serología positiva a HEV**

<b>PVVIH IgG HEV +</b>	<b>NAAT HEV</b>	<b>Etapas CDC</b>	<b>Otros hallazgos clínicos</b>
<b>#1</b>	ND	C3	Sarcoma de kaposi
<b>#2</b>	ND	C3	Histoplasmosis diseminada
<b>#3</b>	ND	A3	Asintomático
<b>#4</b>	ND	A3	Asintomático
<b>#5</b>	ND	C3	Sarcoma de kaposi, HBV
<b>#6</b>	Detectable (<100 IU/μL)	B2	Síndrome icterico en remisión, esteatosis hepática G1
<b>#7</b>	Detectable (<100 IU/μL)	C3	Toxoplasmosis cerebral, HBV
<b>#8</b>	Detectable (<100 IU/μL)	C3	Sarcoma de kaposi
<b>#9</b>	ND	C3	Tuberculosis diseminada
<b>#10</b>	Detectable (<100 IU/μL)	B1	Condilomatosis perianal
<b>#11</b>	Detectable (<100 IU/μL)	A1	Asintomático



## DISCUSIÓN

En el presente estudio, se encontró que la seroprevalencia de la hepatitis E en los PVVIH fue del 4.16%. Este por debajo de las reportadas por otros estudios realizados en países Europeos o de baja endemidad en donde se ha llegado a reportar entre 10.4 y 16% [18,42,43,66,67,68]. En los PVVIH las infecciones virales pueden tener presentaciones atípicas en cualquiera de las fases icterica, prodrómica o de convalecencia, que suele acompañarse de alteraciones en las pruebas de función hepática, con énfasis en el incremento de la enzima ALT [69]. A este respecto, solo se encontró que los niveles de fosfatasa alcalina estuvieron significativamente más altos en los pacientes con seropositividad a HEV; sugiriendo un patrón colestásico [70]. Sin embargo, no se encontró registro de colangiopatía (colestasis intra y extrahepática y litiasis) en los PVVIH estudiados. La mayor parte de los PVVIH con seropositividad a HEV, se encontraban en etapa C3 de la infección por VIH que ameritó hospitalización. Está documentado que los PVVIH con bajos conteos de células T CD4+ (<200 células/ $\mu$ L), son más proclives a desarrollar la infección persistente o crónica de HEV, además de constituir un factor asociado con la incapacidad para eliminar la infección por HEV [68]. A diferencia de otros estudios [44,45,46,47,48], no se encontraron diferencias entre los conteos estratificados de células T CD4+ entre los pacientes con seronegatividad y seropositividad a HEV. La etapa C3 de la infección por VIH, puede acompañarse de un deterioro importante en la respuesta inmune de anticuerpos (incluida la respuesta contra VIH). A este respecto, los recuentos bajos de células T CD4+ están asociados con una disminución rápida de la respuesta de anticuerpos [71]; por lo que es importante considerar la posibilidad de replicación viral de HEV en pacientes con seronegatividad a HEV. A este respecto, está documentado que donadores de sangre sanos (no-VIH) pueden no desarrollar respuesta serológica a pesar de cursar con viremia y hepatitis E atípica [72]. En consiguiente, es necesario realizar pruebas de detección/amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) para confirmar la replicación activa del HEV (en un periodo de 3 meses) en los pacientes con serología positiva, a fin de precisar el diagnóstico de los PVVIH, en el contexto de una infección aguda o una infección crónicas [33]. En relación a los conteos de células T CD8+ y T CD3+, este estudio evidenció que estas se encontraban significativamente más elevadas en el grupo de los pacientes con seropositividad a HEV. Durante la hepatitis E aguda se desarrolla una respuesta muy

robusta de células T CD8+, que representan hasta un tercio del recuento total de células T CD8+ circulantes [72]. A diferencia de los pacientes con hepatitis E aguda, los pacientes con hepatitis E crónica suelen producir más de un fenotipo de además un fenotipo células T CD8+, un fenotipo activado (TCD8+ CD38+ y Ki67+), pero predominantemente CD127-PD-1+, característico de las células T CD8+ terminalmente agotadas [73]. Por otra parte, los conteos de células T CD3+ CD8+ disminuyen proporcionalmente con el avance de la infección por VIH [74]. Si las diferencias entre los conteos de células T CD3+ CD8+ entre los PVVIH reactivos y no reactivos a HEV se explican en función de los fenotipos de activación o agotamiento (exhaustion), requiere de más investigación.

Por otra parte, un índice CD4+/CD8+ bajo se ha relacionado con el envejecimiento acelerado en los PVVIH, además de ser un predictor de los eventos no-SIDA y la mortalidad en la población general, permite el monitoreo de la disfunción inmune y el agotamiento linfocítico en los PVVIH. El índice CD4+/CD8+ bajo puede representar los efectos combinados de la inflamación y de la disfunción inmune asociada a VIH [75]. De esta manera, el índice CD4+/CD8+ más bajo encontrado en los PVVIH con seropositividad a HEV pudiera estar reflejando inflamación debida a la coinfección VIH/HEV.

La fibrosis hepática es el resultado de una respuesta normal de reparación tisular con depósito de proteínas de matriz extracelular (MEC), compuesta de colágeno fibrogénico tipo I y III, frente a una lesión hepática aguda o crónica, cuya etiología, puede incluir causas de tipo viral, ingesta de alcohol y síndrome metabólico. La progresión de la fibrosis se desarrolla mediante la activación continua de vías profibrogénicas [76]. Mediante indicadores de fibrosis no invasivos, como APRI y FIB4, se encontró que el 72% de los PVVIH con seropositividad a HEV reclutados en el presente estudio; tenían una baja probabilidad de cursar con fibrosis. Solo el 27.27% mostró cursar con fibrosis avanzada. Estos datos son similares a los reportados por Cornberg y cols., en el estudio piloto HepNet SofE [62], en donde 37.5% de los pacientes con hepatitis E tenían fibrosis avanzada. Estudios adicionales como USG hepático, son necesarios para poder precisar la fibrosis hepática en estos pacientes, además de evidenciar manifestaciones extrahepáticas asociadas con la hepatitis E. En este sentido, el presente estudio presenta limitaciones. La primera limitación es que no se cuenta con el USG hepático de todos los pacientes con seropositividad a HEV. La segunda limitación es que aún teniendo los resultados de las

pruebas NAAT para la medición de cargas virales de HEV, en los pacientes con serología positiva, no se puede determinar cronicidad en estos pacientes, dado el diseño transversal del estudio.

En la actualidad no se cuentan con estudios que demuestren las correlaciones y temporalidad entre la producción y mantenimiento de anticuerpos IgG y las cargas virales de HEV. Una de las fortalezas del presente estudio es la población de PVVIH, la cual fue reclutada en un hospital de referencia para la atención de la infección por VIH e infecciones acompañantes.

Dado que la infección por VIH promueve la fibrogénesis *per se*, a través de una variedad de mecanismos (apoptosis de hepatocitos, activación inmune de células de Kupffer, mayor translocación bacteriana a la sangre portal, desregulación inmune por agotamiento y la muerte de las células T); es importante mantener una vigilancia en los pacientes coinfectados. A este respecto, está documentado que los pacientes con hepatitis C crónica, enfermedad hepática crónica inducida por HBV, la respuesta inmune deficiente y disfuncional durante la infección por VIH, también puede acelerar y exacerbar la progresión de la fibrosis [76]. De hecho, los casos de coinfección VIH-VHE pueden desarrollar cirrosis criptogénica en menos de 3 años en el contexto de inmunosupresión grave [77]. Si la hepatitis E preexistente exacerba la fibrosis en los PVVIH, merece mayor investigación.

## CONCLUSIONES

De manera colectiva, los resultados presentados en esta tesis, permiten concluir que:

1. La seroprevalencia encontrada de HEV en los PVVIH de reciente diagnóstico de la infección por VIH fue de (4.16%), mientras que la prevalencia infección fue de 1.89%, proporcionando evidencia de exposición a HEV, en un nivel más bajo que el reportado en países europeos.
2. La mayor parte de los pacientes con seropositividad a HEV, se encontraban en etapa C3 de la infección por VIH, ameritando hospitalización.
3. Nuestros resultados muestran que los pacientes con seropositividad a HEV, poseen conteos elevados de células T CD3+ y de T CD8+ y bajo índice CD4+/CD8+. El índice más bajo de CD4+/CD8+ que mostraron los PVVIH con seropositividad a HEV, sugiere que la hepatitis E podría estar relacionado con un deterioro inmunológico.
4. Los niveles más elevados de fosfatasa alcalina en los pacientes con seropositividad a HEV, sugiere que la infección por HEV tiene un patrón colestásico en los PVVIH.
5. Un tercio de los PVVIH con serología positiva a HEV presentaban fibrosis F3-F4 (Calculado con APRI).

## BIBLOGRAFÍA

1. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(1):58-65. doi: 10.1016/j.eimc.2010.10.001.
2. Brew BJ, Garber JY. Neurologic sequelae of primary HIV infection. *Hand Clin Neurol*. 2018; 152:65-74. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00006-2.
3. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15035. doi: 10.1038/nrdp.2015.35.
4. Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Front Immunol*. 2017; 8:580. doi: 10.3389/fimmu.2017.00580.
5. CDC 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.
6. ONUSIDA, 2023. UNAIDS. HOJA INFORMATIVA 2022. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_es.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf)
7. SUIVE/DGE/SS. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el Sida, 2023. Disponible: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/710892/VIH-SIDA\\_2otrim\\_2023.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/710892/VIH-SIDA_2otrim_2023.pdf)
8. Sherman KE, Peters MG, Thomas DL. HIV and the liver. *Top Antivir Med*. 2019; 27(3):101-110.
9. Peluso MJ, Colby DJ, Pinyakorn S, Ubolyam S, Intasan J, Trichavaroj R, Chomchey N, Prueksakaew P, Slike BM, Krebs SJ, Jian N, Robb ML, Phanuphak P, Phanuphak N, Spudich S, Ananworanich J, Kroon E; SEARCH010/RV254 Study Group. Liver function test abnormalities in a longitudinal cohort of Thai individuals treated since acute HIV infection. *J Int AIDS Soc*. 2020 Jan;23(1): e25444. doi: 10.1002/jia2.25444.
10. Sherman KE, Peters MG, Thomas DL. HIV and the liver. *Top Antivir Med*. 2019; 27(3):101-110.
11. OMS. 2016. World Health Organisation. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards ending viral hepatitis. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2016.
12. Leoni S, Casabianca A, Biagioni B, Serio I. Viral hepatitis: Innovations and expectations. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(5):517-531. doi: 10.3748/wjg.v28.i5.517.
13. Odenwald MA, Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(14): 1405-1429. doi: 10.3748/wjg.v28.i14.1405.
14. Raji YE, Toung OP, Taib NM, Sekawi ZB. Hepatitis E Virus: An emerging enigmatic and underestimated pathogen. *Saudi J Biol Sci*. 2022; 29(1):499-512. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.09.003.
15. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17086. doi: 10.1038/nrdp.2017.86.
16. 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 Jun; 68(6):818-24. doi: 10.1016/0002-9343(80)90200-4.
17. Spada E, Simeoni M, Martina A, Pati I, Villano U, Adriani D, D'Angiò A, Tritarelli E, Taffon S, Bellino S, Boros S, Urciuoli R, Masiello F, Marano G, Bruni R, Pezzotti P, Ciccaglione AR, Pupella S, De Angelis V, Pisani G. Prevalence and risk factors for hepatitis E virus infection in

- blood donors: a nationwide survey in Italy, 2017 to 2019. *Euro Surveill.* 2022; 27(22):2100516. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2100516.
18. Li P, Liu J, Li Y, Su J, Ma Z, Bramer WM, Cao W, de Man RA, Peppelenbosch MP, Pan Q. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020 Jul; 40(7):1516-1528. doi: 10.1111/liv.14468.
  19. Lucarelli C, Spada E, Taliani G, Chionne P, Madonna E, Marcantonio C, Pezzotti P, Bruni R, La Rosa G, Pisani G, Dell'Orso L, Ragone K, Tomei C, Ciccaglione AR. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Euro Surveill.* 2016 Jul 28; 21(30). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.30.30299.
  20. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J Clin Med.* 2020 Jan 24; 9(2):331. doi: 10.3390/jcm9020331.
  21. Swartling L, Nordén R, Samuelsson E, Boriskina K, Valentini D, Westin J, Norder H, Sparrelid E, Ljungman P. Hepatitis E virus is an infrequent but potentially serious infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(7):1255-1263. doi: 10.1038/s41409-020-0823-7
  22. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Puthenpura MM, Boonpheng B, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Choudhury A, Kaewput W, Mao SA, Mao MA, Jadlowiec CC, Cheungpasitporn W. Hepatitis E in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(12):1240-1254. doi: 10.3748/wjg.v27.i12.1240.
  23. Affeldt P, Di Cristanziano V, Grundmann F, Wirtz M, Kaiser R, Benzing T, Stippel D, Kann M, Kurschat C. Monitoring of hepatitis E virus RNA during treatment for chronic hepatitis E virus infection after renal transplantation. *Immun Inflamm Dis.* 2021; 9(2):513-520. doi: 10.1002/iid3.411.
  24. Sherman KE, Terrault N, Barin B, Rouster SD, Shata MT; HIV-TR Investigators. Hepatitis E infection in HIV-infected liver and kidney transplant candidates. *J Viral Hepat.* 2014 Aug; 21(8): e74-7. doi: 10.1111/jvh.12233.
  25. ICTV, 2023. The ICTV Report on Virus Classification and Taxon Nomenclature. Disponible en: <https://ictv.global/report/chapter/hepeviridae/hepeviridae> Último Acceso: 18/NOV/2023.
  26. Nagashima S, Takahashi M, Kobayashi T, Tanggis, Nishizawa T, Nishiyama T, Primadharsini PP, Okamoto H. Characterization of the Quasi-Enveloped Hepatitis E Virus Particles Released by the Cellular Exosomal Pathway. *J Virol.* 2017; 91(22): e00822-17. doi: 10.1128/JVI.00822-17.
  27. Yin X, Li X, Feng Z. Role of Envelopment in the HEV Life Cycle. *Viruses.* 2016; 8(8):229. doi: 10.3390/v8080229.
  28. van Tong H, Hoan NX, Wang B, Wedemeyer H, Bock CT, Velavan TP. Hepatitis E Virus Mutations: Functional and Clinical Relevance. *EBioMedicine.* 2016; 11:31-42. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.039.
  29. Takahashi M, Tanaka T, Takahashi H, Hoshino Y, Nagashima S, Jirintai, Mizuo H, Yazaki Y, Takagi T, Azuma M, Kusano E, Isoda N, Sugano K, Okamoto H. Hepatitis E Virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation. *J Clin Microbiol.* 2010 Apr; 48(4):1112-25. doi: 10.1128/JCM.02002-09.
  30. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(2):96-110. doi: 10.1038/nrgastro.2017.150.
  31. von Felden J, Alric L, Pischke S, Aitken C, Schlabe S, Spengler U, Giordani MT, Schnitzler P, Bettinger D, Thimme R, Xhaard A, Binder M, Ayuk F, Lohse AW, Cornelissen JJ, de Man RA,

- Mallet V. The burden of hepatitis E among patients with haematological malignancies: A retrospective European cohort study. *J Hepatol.* 2019 Sep;71(3):465-472. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.022.
32. Di Bartolomeo S, Carubbi F, Cipriani P. Hepatitis E Virus and rheumatic diseases: what do rheumatologists need to know? *BMC Rheumatol.* 2020; 4:51. doi: 10.1186/s41927-020-00149-0.
  33. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018 Jun; 68(6):1256-1271. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
  34. Meng XJ. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis.* 2013; 33(1):41-9. doi: 10.1055/s-0033-1338113.
  35. Koyama M, Yamazaki T, Joshita S, Ito A, Ono K, Watanabe T, Yamashita Y, Sugiura A, Kobayashi M, Sato Y, Takahashi M, Okamoto H, Umemura T. An Autopsy Case of Primary Biliary Cholangitis with Histological Submassive Hepatic Necrosis Caused by Acute Hepatitis E Virus Infection. *Intern Med.* 2021 Jun 15;60(12):1863-1870. doi: 10.2169/internalmedicine.6337-20.
  36. Ma Z, de Man RA, Kamar N, Pan Q. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. *J Hepatol.* 2022; S0168-8278(22)00319-1. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.006.
  37. Rodríguez-Frias F, Jardi R, Buti M. Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30(10):624-34. doi: 10.1016/j.eimc.2012.01.014.
  38. van der Heide D, Weiskirchen R, Bansal R. Therapeutic Targeting of Hepatic Macrophages for the Treatment of Liver Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10:2852. doi: 10.3389/fimmu.2019.02852.
  39. Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Lim LA, Adachi E, Ikeuchi K, Ueda R, Aoyagi H, Tanaka S, Kiyono H, Matano T, Aizaki H, Yoshio S, Mita E, Muramatsu M, Kanto T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prolonged Gut Dysbiosis and Fecal Excretion of Hepatitis A Virus in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Viruses.* 2021;13(10):2101. doi: 10.3390/v13102101
  40. Xin S, Xiao L. Clinical Manifestations of Hepatitis E. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 948:175-189. doi: 10.1007/978-94-024-0942-0\_10.
  41. Lenggenhager D, Pawel S, Honcharova-Biletska H, et al. The histologic presentation of hepatitis E reflects patients' immune status and pre-existing liver condition. *Mod Pathol.* 2021;34(1):233-248. doi:10.1038/s41379-020-0593-1
  42. Mateos-Lindemann ML, Diez-Aguilar M, Galdamez AL, Galán JC, Moreno A, Pérez-Gracia MT. Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. *J Med Virol.* 2014 Jan;86(1):71-4. doi: 10.1002/jmv.23804.
  43. Aggarwal R, Goel A. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis E Virus Genotype 1 and 2 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019; 9(7): a032136. doi: 10.1101/cshperspect.a032136.
  44. Debes JD, Pisano MB, Lotto M, Re V. Hepatitis E virus infection in the HIV-positive patient. *J Clin Virol.* 2016; 80:102-106. doi: 10.1016/j.jcv.2016.05.006.
  45. Kaba M, Richet H, Ravaux I, Moreau J, Poizot-Martin I, Motte A, Nicolino-Brunet C, Dignat-George F, Ménard A, Dhiver C, Brouqui P, Colson P. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol.* 2011 Oct;83(10):1704-16. doi: 10.1002/jmv.22177.

46. Greco L, Uceda Renteria SC, Guarneri D, Orlandi A, Zoccoli A, Benardon S, Cusini M, Lunghi G. HEV and HAV seroprevalence in men that have sex with men (MSM): An update from Milan, Italy. *J Med Virol*. 2018; 90(8):1323-1327. doi: 10.1002/jmv.25052.
47. Feldt T, Sarfo FS, Zoufaly A, Phillips RO, Burchard G, van Lunzen J, Jochum J, Chadwick D, Awasom C, Claussen L, Drosten C, Drexler JF, Eis-Hübing AM. Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. *J Clin Virol*. 2013; 58(1):18-23. doi: 10.1016/j.jcv.2013.05.004.
48. Demi Sibiro OA, Manirakiza A, Komaz NP. Seroprevalence of Hepatitis E Virus Infection Among People Living With HIV in the Central African Republic. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(12): ofy307. doi: 10.1093/ofid/ofy307.
49. 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 Sep 3; 361(10):1025-7. doi: 10.1056/NEJMc0903778.
50. Germer JJ, Ankoudinova I, Belousov YS, Mahoney W, Dong C, Meng J, Mandrekar JN, Yao JD. Hepatitis E Virus (HEV) Detection and Quantification by a Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Calibrated to the World Health Organization Standard for HEV RNA. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(5):1478-1487. doi: 10.1128/JCM.02334
51. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Mesleh AG, Abdalla OM, Nasrallah GK. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol*. 2018; 67(4):466-480. doi: 10.1099/jmm.0.000706.
52. 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; 28(3):454-463. doi: 10.1111/jvh.13456.
53. Qi Y, Zhang F, Zhang L, Harrison TJ, Huang W, Zhao C, Kong W, Jiang C, Wang Y. Hepatitis E Virus Produced from Cell Culture Has a Lipid Envelope. *PLoS One*. 2015 Jul 10; 10(7): e0132503. doi: 10.1371/journal.pone.0132503.
54. Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J Virol Methods*. 2006; 131(1):65-71. doi: 10.1016/j.jviromet.2005.07.004.
55. de Deus N, Seminati C, Pina S, Mateu E, Martín M, Segalés J. Detection of hepatitis E virus in liver, mesenteric lymph node, serum, bile and faeces of naturally infected pigs affected by different pathological conditions. *Vet Microbiol*. 2007 Jan 31;119(2-4):105-14. doi: 10.1016/j.vetmic.2006.08.027.
56. Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM, Meunier JC, Saliou JM, Ankavay M, Bull A, Pillez A, Abravanel F, Helle F, Brochot E, Drobecq H, Farhat R, Aliouat-Denis CM, Haddad JG, Izopet J, Meuleman P, Goffard A, Dubuisson J, Cocquerel L. Hepatitis E Virus Lifecycle and Identification of 3 Forms of the ORF2 Capsid Protein. *Gastroenterology*. 2018 Jan; 154(1):211-223.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.020.
57. Navarro J. HIV and liver disease. *AIDS Rev*. 2022; 25(2):87-96. doi: 10.24875/AIDSRev.M22000052.
58. Sellier P, Mazon MC, Tesse S, Badi E, Evans J, Magnier JD, Sanson-Le-Pors MJ, Bergmann JF, Nicand E. Hepatitis E virus infection in HIV-infected patients with elevated serum transaminases levels. *Virol J*. 2011; 8:171. doi: 10.1186/1743-422X-8-171.
59. Melgaço JG, Gardinali NR, de Mello VDM, Leal M, Lewis-Ximenez LL, Pinto MA. Hepatitis E: Update on Prevention and Control. *Biomed Res Int*. 2018 Jan 9; 2018:5769201. doi: 10.1155/2018/5769201.



60. Hui W, Wei L. Treatment of Hepatitis E. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1417:215-226. doi: 10.1007/978-981-99-1304-6\_15.
61. Lampejo T. Sofosbuvir in the Treatment of Hepatitis E virus Infection: A Review of in vitro and in vivo Evidence. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Jul-Aug;12(4):1225-1237. doi: 10.1016/j.jceh.2022.02.003.
62. Cornberg M, Pischke S, Müller T, Behrendt P, Piecha F, Benckert J, Todt D, Steinmann E, Papkalla A, von Karpowitz M, Koch A, Lohse A, Hardtke S, Manns MP, Wedemeyer H. Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E - The HepNet SofE pilot study. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):696-699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.020.
63. Schulz M, Papp CP, Bock CT, Hofmann J, Gerlach UA, Maurer MM, Eurich D, Mueller T. Combination therapy of sofosbuvir and ribavirin fails to clear chronic hepatitis E infection in a multivisceral transplanted patient. *J Hepatol.* 2019 Jul;71(1):225-227. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.029.
64. Vázquez-Morón S, Berenguer J, González-García J, Jiménez-Sousa MÁ, Canorea I, Guardiola JM, Crespo M, Quereda C, Sanz J, Carrero A, Hontañón V, Avellón A, Resino S. Prevalence of hepatitis E infection in HIV/HCV-coinfected patients in Spain (2012-2014). *Sci Rep.* 2019 Feb 4;9(1):1143. doi: 10.1038/s41598-018-37328-6.
65. Mateos-Lindemann ML, Diez-Aguilar M, Galdamez AL, Galán JC, Moreno A, Pérez-Gracia MT. Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. *J Med Virol.* 2014 Jan; 86(1):71-4. doi: 10.1002/jmv.23804.
66. Rivero-Juarez A, Lopez-Lopez P, Frias M, Rivero A. Hepatitis E Infection in HIV-Infected Patients. *Front Microbiol.* 2019 Jun 26;10:1425. doi: 10.3389/fmicb.2019.01425.
67. Golkocheva-Markova E, Kevorkyan A, Raycheva R, Ismailova C, Yoncheva V, Tenev T, Emilova R, Grigorova L, Baltadzhiev I, Komitova R. Assessment of hepatitis E seropositivity among HIV-infected patients in Bulgaria. *Braz J Infect Dis.* 2022 Jan-Feb;26(1):102329. doi: 10.1016/j.bjid.2022.102329.
68. Hassing RJ, van der Eijk AA, Lopes VB, Snijdewind IJ, de Man RA, Pas SD, van der Ende ME. Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands. *J Clin Virol.* 2014 Aug; 60(4):408-10. doi: 10.1016/j.jcv.2014.05.009.
69. Aggarwal R, Goel A. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis E Virus Genotype 1 and 2 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019; 9(7): a032136. doi: 10.1101/cshperspect.a032136.
70. Ahn KS, Yoon YS, Han HS, Cho JY. Use of Liver Function Tests as First-line Diagnostic Tools for Predicting Common Bile Duct Stones in Acute Cholecystitis Patients. *World J Surg.* 2016; 40(8):1925-31. doi: 10.1007/s00268-016-3517-y.
71. Eshleman SH, Laeyendecker O, Kammers K, Chen A, Sivay MV, Kottapalli S, Sie BM, Yuan T, Monaco DR, Mohan D, Wansley D, Kula T, Morrison C, Elledge SJ, Brookmeyer R, Ruczinski I, Larman HB. Comprehensive Profiling of HIV Antibody Evolution. *Cell Rep.* 2019 Apr 30;27(5):1422-1433.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.097.
72. Wen GP, Chen CR, Song XY, Tang ZM, Ji WF, Wang SL, Zhang K, Zhang J, Ou SH, Zheng ZZ, Xia NS. Long-term HEV carriers without antibody seroconversion among eligible immunocompetent blood donors. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Jul 5;7(1):125. doi: 10.1038/s41426-018-0125-y. PMID: 29977038; PMCID: PMC6033859.
73. Brüggemann Y, Klöhn M, Todt D. The pivotal role of CD8+ T cells in hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2022 Oct; 77(4):909-911. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.002.

74. Zhang X, Wang X, Qin L, Lu X, Liu Z, Li Z, Yuan L, Wang R, Jin J, Ma Z, Wu H, Zhang Y, Zhang T, Su B. Changing roles of CD3 + CD8 low T cells in combating HIV-1 infection. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Feb 20;136(4):433-445. doi: 10.1097/CM9.0000000000002458. PMID: 36580634; PMCID: PMC10106209.
75. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, Cao W, Li T, Routy JP. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc*. 2015 Jun 29;18(1):20052. doi: 10.7448/IAS.18.1.20052.
76. Yen DW, Sherman KE. Causes and outcomes of hepatic fibrosis in persons living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022 Nov 1;17(6):359-367. doi: 10.1097/COH.0000000000000760. Epub 2022 Sep 12.
77. Neukam K, Barreiro P, Macías J, Avellón A, Cifuentes C, Martín-Carbonero L, Echevarría JM, Vargas J, Soriano V, Pineda JA. Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(3):465-8. doi: 10.1093/cid/cit224.
78. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Última actualización en 2013, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
79. Ley General de Salud, promulgada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última Reforma publicada en el DOF el 12 de julio de 2018.
80. NOM-039-SSA2-2014, NORMA Oficial Mexicana, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5485035](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5485035)
81. PROY-NOM-004-SSA3-2009, DEL EXPEDIENTE CLINICO, Publicado en el DOF el 20 de Julio de 2010. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4168/Salud1/Salud1.htm>
82. NORMA Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y el control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
83. NORMA Oficial Mexicana, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5485035](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5485035)
84. Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.
85. NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
86. NOM-055-SEMARNAT-2003, que establece los requisitos que deben reunir los sitios que se destinarán para un confinamiento controlado de residuos peligrosos previamente estabilizados.
87. GPC, 2017 para la Prevención, diagnóstico y tratamiento de la exposición laboral al VIH en trabajadores de la salud. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, 16/03/2017.
88. Proceso de Prevención de Infecciones para las personas con Covid-19 (enfermedad por SARSCoV-2), contactos y personal de la salud. Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Proceso\\_De\\_Prevenio%CC%81n\\_COVID-19.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Proceso_De_Prevenio%CC%81n_COVID-19.pdf)
89. Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2019–2020. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2019 (WHO/WHE/CPI/2019.20). Licencia: CC BY-NCSA 3.0 IGO.
90. Reglamento Sanitario Internacional (2005). Organización Mundial de la Salud.
91. WHO, 2004. World Health Organization WHO Laboratory Biosafety Manual, 3rd ed. Geneva, Switzerland: WHO Library; 2004. <https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf?ua=1>

## **ANEXOS**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**ANEXO I. Carta de consentimiento informado  
para participación en protocolos de investigación  
(adultos)**

Nombre del estudio: ***“Prevalencia de la infección por el Virus de Hepatitis E (HEV) en pacientes con reciente diagnóstico de la infección por VIH”***

Patrocinador externo (si aplica): NINGUNO

Lugar y fecha: CDMX, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Número de registro institucional: PENDIENTE

Justificación y objetivo del estudio:

Le estamos invitando a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en: el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”, la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Centro Médico Nacional s. XXI., la Unidad de Investigación en Inmunología y la Facultad de Medicina Veterinaria, de la UNAM

Usted ha sido invitado a este estudio, ya que ha sido recientemente diagnosticado con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y se encuentra en valoración clínica de primera vez. Consideramos que Usted es un buen candidato (a) para participar en el presente estudio, ya que usted, próximamente iniciará su tratamiento antirretroviral. Este proyecto de investigación tiene como objetivo conocer el porcentaje de los pacientes con VIH sin tratamiento antirretroviral, que cursa con una hepatitis viral, llamada Hepatitis E.

La Hepatitis E es producida por el Virus de la Hepatitis E (HEV), el cual se puede adquirir a través de la vía oral-fecal y la transfusión de sangre. La Hepatitis E es una enfermedad que afecta de manera aguda al hígado, produciendo inflamación de este órgano y alteración de su función. Aunque esta hepatitis puede autolimitarse o curarse de manera espontánea en la mayoría de los pacientes, un pequeño porcentaje de los pacientes puede cursar de manera crónica esta hepatitis, además de experimentar con otro tipo de manifestaciones extrahepáticas (neurológicas, fatiga, etc). Entre las poblaciones con mayor riesgo de adquirir la hepatitis E, son los pacientes con algún tipo de alteración en su sistema inmune, algo que llamaremos “inmunocompromiso”. Entre los pacientes que tienen inmunocompromiso están los pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), en los cuales el HEV puede persistir y causar daño hepático.

En la actualidad, no se conoce mucho sobre el porcentaje de pacientes mexicanos con infección por VIH y que a su vez, cursan con hepatitis E (ya sea de manera sintomática o asintomática). A este respecto, se ha reportado en otras partes del mundo que el HEV puede también estar presente en las poblaciones de pacientes con VIH que aún no inician tratamiento antirretroviral.

Con la finalidad de complementar la información para la detección oportuna de la Hepatitis E, los estudios que nos permiten lograr este propósito son conocidos como “Estudios de Seroprevalencia y/o prevalencia”, los cuales nos permitirán conocer a profundidad la proporción de pacientes que ha estado infectada con hepatitis E.

**Por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea dar su consentimiento de participación en la investigación.**

Procedimientos:

En el caso de que usted acepte participar, en este Protocolo, se le tomarán datos clínicos de su padecimiento actual de infección VIH, a partir del expediente clínico y de laboratorio, empleando un cuestionario que será llenado por el médico infectólogo tratante, quien además le tomará durante su estancia hospitalaria o en consultorio, una muestra única, en uno de sus brazos, de 4 mL de sangre venosa (que equivale a 1 cucharada de sangre). **Es importante mencionarle que no haremos más de un piquete en el brazo.** Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en la toma la muestra de sangre. Esta muestra de sangre será usada para realizar el estudio “Seroprevalencia o prevalencia”, y nos será de utilidad para conocer si usted ha estado en contacto con el HEV. Es importante para nosotros, realizar la toma de muestra de sangre, antes de que usted inicie su tratamiento antirretroviral. Su muestra será cuidadosamente resguardada en la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, del CMN s.XXI, por 2 años a partir del momento de la toma.

La muestra de sangre será usada para este estudio y al término del mismo, la muestra de sangre y su contenido, será destruido. Asimismo y si usted lo autoriza, la muestra sobrante también puede ser destinada a otros estudios futuros (Pruebas diagnósticas o serológicas).

**Posibles riesgos y molestias:**

Su participación no implica riesgos. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son **mínimas**. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia en el brazo, es posible que se le pueda formar un moretón. No obstante, la muestra de sangre para nuestro estudio será tomada **por personal capacitado** para ello y solo por motivos relacionados con su enfermedad. Cabe mencionar que, nosotros estamos en coordinación con el personal médico y la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, para tomar la muestra.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:**

Usted no recibirá un beneficio directo de manera económica. Este estudio se ofrece al paciente derechohabiente IMSS con infección por VIH de reciente diagnóstico, con la finalidad de conocer mejor la Hepatitis E y contribuir al área de conocimiento. Los resultados serán ingresados a una base de datos. Estos estudios serán realizados con fines meramente académicos y de investigación, con lo que se contribuirá con el conocimiento acerca de la infección por VIH y la hepatitis E, sin ningún lucro por ello.

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:**

Los **médicos internistas e Infectólogos tratantes**, que lo estén atendiendo a usted y dando seguimiento clínico a su enfermedad, podrán conocer el resultado de su estudio, además de que ellos **serán quienes decidirán el tratamiento**, que consideren pertinente y que comentarán en su momento, con usted. Los resultados de este estudio, se entregarán alrededor de 1 mes después de la toma de sangre venosa. Los médicos tratantes son los únicos capacitados y con la autoridad para entregarle a usted sus resultados y decidir las conductas médicas a seguir en relación a las alternativas del tratamiento.

**Participación o retiro:**

Le reiteramos que **su participación en esta investigación es completamente voluntaria**. Si usted decide no participar, esto no afectará la atención que recibe del Instituto, lo único que debe hacer es notificarnos para proceder a la destrucción de su muestra sanguínea.

**Privacidad y confidencialidad:**

En el momento que usted acepte participar en este estudio se le asignará un número de folio **que utilizaremos para identificar sus datos y su información clínica, en lugar de su nombre**, en nuestras bases de datos. **Estos datos** serán encriptados (permanecerán ocultos) y serán resguardados por el investigador responsable. **Ninguna persona ajena al proyecto, podrá acceder a ellos**. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual estará protegida y oculta.

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndoselo explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

☐

No acepto participar en el estudio.

☐

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

☐

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por **2 años** tras lo cual se destruirá la misma.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable:

Dra. Ericka Nelly Pompa Mera, [erickanelly@yahoo.com.mx](mailto:erickanelly@yahoo.com.mx) Tel. 55 56276900 ext. 22407

Colaboradores:

Dr. Jesús Gaytán Martínez, correo: [jgaytanmtz@gmail.com](mailto:jgaytanmtz@gmail.com) Tel. 55 57245900, ext. 23924  
Dr. José Antonio Mata Marín, correo: [jamata@gmail.com](mailto:jamata@gmail.com) Tel. 55 57245900, ext. 23924  
Dr. Alberto Chaparro Sánchez, correo: [a\\_chaparro@hotmail.com](mailto:a_chaparro@hotmail.com)  
Dr. Jorge Luis Sandoval Ramírez, correo: [escribo\\_a\\_jorge@yahoo.com.mx](mailto:escribo_a_jorge@yahoo.com.mx)  
Dra. Mireya Núñez Armendáriz, correo: [mire\\_invierno@hotmail.com](mailto:mire_invierno@hotmail.com)  
Dra. Carmen Escamilla Silva Sarmiento, correo: [maria.silvae@imss.gob.m](mailto:maria.silvae@imss.gob.m)  
Dra. Rosa Elena Sarmiento Silva, correo: [rosass@unam.mx](mailto:rosass@unam.mx)  
Dr. José Jesús Garibay López, correo: [jjesusgaribay@hotmail.com](mailto:jjesusgaribay@hotmail.com)  
M. en C. María Martha García Flores, correo: [mmgarcia\\_3001@yahoo.com.mx](mailto:mmgarcia_3001@yahoo.com.mx)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx) y [comiteeticainv.imss@gmail.com](mailto:comiteeticainv.imss@gmail.com)

---

Nombre y firma del participante

---

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 1

Testigo 2

**Clave: 2810-009-013**

## **Anexo II. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS**

**PROTOCOLO: “Prevalencia de la infección por el Virus de Hepatitis E (HEV) en pacientes con reciente diagnóstico de la infección por VIH”**

Fecha: \_\_\_\_\_

### **FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

Iniciales: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

Fecha y lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

### **DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

Años cumplidos: \_\_\_\_\_ Género: Hombre ☐ Mujer ☐ Trans ☐ HSH ☐

**Fecha de diagnóstico de la infección por VIH:** \_\_\_\_\_

**Lugar de reclutamiento:** Consulta externa de VIH ☐ Cama de hospital ☐

**Número de parejas sexuales:** \_\_\_\_\_ **Rol sexual:** Activo ☐ pasivo ☐ Inter ☐

### **Antropometría**

Talla (cm)		Peso (Kg)		IMC	
------------	--	-----------	--	-----	--

### **Antecedentes patológicos**

<b>Comorbilidades no infecciosas</b>	Diabetes mellitus tipo II
	Obesidad
	Sobrepeso
	Síndrome metabólico
	Hipertensión arterial
	Enfermedad Cardiovascular
	Enfermedad Renal
	Enfermedad Oncológica
	Enfermedad Autoinmune
	Enfermedad Endocrinológica
	Enfermedad Neurológica
	Colangitis
	Colecistectomía
<b>Comorbilidades infecciosas</b>	Hepatitis A
	Hepatitis B
	Hepatitis C
	SARS-CoV-2
	Viruela símica
	CMV
<b>Infecciones de transmisión sexual (ITS)</b>	Pneumocystis jirovecii
	Gonorrrea
	Sífilis
	Chlamydia
	HPV
	Ureaplasma
	Mycoplasma

	TIPO	FECHA
	Sangre total	

<b>Antecedentes transfusionales sanguíneos/hemoderivados Transplantes</b>		Concentrado eritrocitario	
		Plasma	
		Plaquetas	
		Crioprecipitado	
		Transplante de órgano sólido ¿Cuál?	

**LABORATORIO AL MOMENTO DEL RECLUTAMIENTO**

Parámetros de Laboratorio	VALOR
Glucosa [mg/dL]	
Triglicéridos [mg/dL]	
COLESTEROL TOTAL [mg/dL]	
HDL [mg/dL]	
LDH [UI/L]	
Creatinina [mg/dL]	
Albúmina [mg/dL]	
Fosfatasa alcalina [UI/L]	
AST [UI/L]	
ALT [UI/L]	
GGT [UI/L]	
Bilirrubina total [mg/dL]	
Bilirrubina directa [mg/dL]	
Bilirrubina indirecta [mg/dL]	
Tasa de Filtración glomerular	

Biometría Hemática	VALOR
Hemoglobina [g/L]	
Plaquetas [#/ $\mu$ L]	
Monocitos [#/ $\mu$ L]	
Neutrófilos [#/ $\mu$ L]	
Eosinófilos [#/ $\mu$ L]	
Basófilos [#/ $\mu$ L]	
Linfocitos [#/ $\mu$ L]	
Hematocrito (%)	

Pruebas de coagulación	VALOR
TP	
TPPA	
INR	
Fibrinógeno [mg/dL]	

Inmunología y Biología molecular	VALOR
Células T CD4+ [cel/ $\mu$ L]	
Células T CD8+ [cel/ $\mu$ L]	
Carga viral basal [cop/mL]	
Log CV	

Examen general de orina	VALOR
Células	
Eritrocitos	
Bacterias	
Cristales	
Turbidez	
Proteínas	

<b>APRI:</b>
<b>FIB4:</b>

**NOMBRE DEL PERSONAL MÉDICO RESPONSABLE DEL LLENADO DE ESTE CUESTIONARIO:**

---

### ANEXO III. Aspectos éticos.

Este estudio se realizó con base en los principios éticos de las declaraciones internacionales para preservar la beneficencia, justicia y autonomía de los sujetos participantes en una investigación. Se desarrolló en el marco de los preceptos establecidos en:



1. Declaración de Helsinki y sus actualizaciones subsecuentes de 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2004, 2008 y la última en 2013 [78].
2. Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud [79].
3. NORMA Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2014, en el marco del apartado 9 de la, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual [80].
4. Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del expediente clínico, para quedar como PROY-NOM-004-SSA3-2009, DEL EXPEDIENTE CLINICO [81].
5. Uso del consentimiento informado de acuerdo al formato de protocolos del IMSS Clave 2810-003-002.

#### **ANEXO IV. Aspectos de Bioseguridad.**

Debido a que la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), constituye, por su magnitud y trascendencia, un grave problema de salud pública a nivel mundial y en México; como personal de salud y de Investigación, para llevar a cabo el presente protocolo de investigación, se atendieron las Normas Oficiales Mexicanas, cuyas disposiciones son de orden público e interés social y por lo tanto de observancia obligatoria, las cuales se mencionan a continuación:

1. NORMA Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y el control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
2. NORMA Oficial Mexicana, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5485035](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5485035)
3. Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.
4. NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
5. NOM-055-SEMARNAT-2003, que establece los requisitos que deben reunir los sitios que se destinarán para un confinamiento controlado de residuos peligrosos previamente estabilizados.
6. GPC, 2017 para la Prevención, diagnóstico y tratamiento de la exposición laboral al VIH en trabajadores de la salud. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, 16/03/2017.
7. Proceso de Prevención de Infecciones para las personas con Covid-19 (enfermedad por SARSCoV-2), contactos y personal de la salud. Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Proceso\\_De\\_Prevenio%CC%81n\\_COVID-19.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Proceso_De_Prevenio%CC%81n_COVID-19.pdf)
8. Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2019–2020. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2019 (WHO/WHE/CPI/2019.20). Licencia: CC BY-NCSA 3.0 IGO.
9. Reglamento Sanitario Internacional (2005). Organización Mundial de la Salud.
10. WHO, 2004. World Health Organization WHO Laboratory Biosafety Manual, 3rd ed. Geneva, Switzerland: WHO Library; 2004. <https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf?ua=1>