


Trabajo Fin de Máster

**Epidemiología de la infección alimentaria transmitida por Virus
de la Hepatitis E**

Epidemiology of Hepatitis E Virus foodborne infection

Aroa Isabel González Torres



Tutor/a: Dra Ángeles Arias Rodríguez
Área de conocimiento: Medicina preventiva y Salud pública
**Departamento: Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina
Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y
Parasitología**

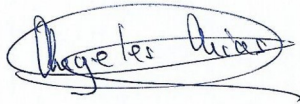
Curso 2021-22 (Junio)

ANGELES ARIAS RODRÍGUEZ CATEDRÁTICA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA, PROFESORA DEL MÁSTER DE SEGURIDAD Y CALIDAD DE LOS ALIMENTOS

EXPONE:

Que el trabajo que presenta Doña Aroa Isabel González Torres, titulado “Epidemiología de la infección alimentaria transmitida por Virus de la Hepatitis E”, del que soy Tutora, reúne todas las condiciones como Trabajo de Fin de Máster y para ser presentado ante el Tribunal que se disponga por parte de la autoridad académica de dicho Máster.

Y firmo el presente en La Laguna a 3 de junio de 2022.



Índice

RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS.....	7
2.1. Objetivo general.....	7
2.2. Objetivos específicos.....	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
4.1. Epidemiología.....	9
4.2. Prevención, control y detección.....	15
5. CONCLUSIONES.....	17
6. BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

La Hepatitis E (VHE) afecta a personas de todo el mundo y provoca importantes tasas de morbilidad y mortalidad y, especialmente a personas que viven en países en vías de desarrollo de Asia, África y América Central, que tienen acceso limitado al agua potable, higiene y saneamiento. En estas zonas el VHE se suele mostrar tanto en forma de brotes como en casos esporádicos. En Europa y América del Norte se suelen notificar casos puntuales.

Sus principales vías de transmisión son acuática, alimentaria y zoonótica y varían según el genotipo y la ubicación. En las regiones endémicas, se suelen dar grandes epidemias transmitidas por el agua, mientras que en los países industrializados, casos esporádicos por infecciones zoonóticas, normalmente a través de la cadena alimentaria. Los ensayos de detección se basan en estudios serológicos, tanto en humanos como en animales, para detectar los anticuerpos IgG, y diagnostican una infección pasada. La viremia es de corta duración y con este método puede detectarse hasta 14 años después. Aunque en muchos casos se trata de infecciones asintomáticas y autolimitadas, en otras ocasiones puede desembocar en una hepatitis crónica. Es especialmente más virulento en mujeres en el tercer trimestre del embarazo, lo que puede desembocar en la muerte materna y fetal. El VHE es un problema de salud pública que afecta a los seres humanos, a los animales y al medio ambiente. Se deben buscar medidas eficaces que contrarresten la infección emergente.

Palabras clave: Virus de la hepatitis E, zoonosis, productos cárnicos, patógeno emergente, hepatitis crónica.

ABSTRACT

Hepatitis E (HEV) affects people all over the world and causes significant morbidity and mortality rates. It especially affects people living in developing countries in Asia, Africa and Central America, who have limited access to water, hygiene and sanitation. In these areas, HEV usually shows up as both outbreaks and sporadic cases. In Europe and North America, sporadic cases are usually reported. Its main routes of transmission are aquatic, foodborne and zoonotic. and vary according

to genotype and location. Large waterborne epidemics are usually experienced in endemic regions, while in industrialized countries sporadic cases due to zoonotic infections, usually through the food chain. Screening assays are based on serological studies in both humans and animals to detect IgG antibodies, and diagnose past infection. Since viremia is short-lived, it can be detected up to 14 years later with this method. Although in many cases these infections are asymptomatic and self-limiting, in other cases it can lead to chronic hepatitis. It is especially virulent in women in the third trimester of pregnancy, which can lead to maternal and fetal death. HEV is a public health problem affecting humans, animals and the environment. Effective measures should be sought to counteract the emerging infection.

Key words: Hepatitis E virus, zoonosis, meat products, emerging pathogen, chronic hepatitis.

1. INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus ARN monocatenario de cadena positiva, sin envoltura^{1,2} de aproximadamente 7,2 kb³, que pertenece al género *Orthohepevirus* de la familia *Hepeviridae*^{4,5 y 6}. Se calcula que, anualmente a nivel mundial, se producen más de 20 millones de infecciones por hepatitis E, lo que lo convierte en la causa más común de las epidemias y endemias de hepatitis aguda en humanos⁷. La OMS estimó que en el año 2015 fue la causante de 44.000 muertes, lo que representa el 3,3% de la mortalidad debida a hepatitis vírica⁸.

Esta familia está dividida en dos géneros: *Orthohepevirus* y *Piscihepevirus*⁹. El género *Orthohepevirus* tiene 4 especies (A-D), que infectan a los vertebrados terrestres^{3, 10}. El género *Piscihepevirus* solamente se ha aislado en la trucha¹⁰. Dentro del *Orthohepevirus* A se conocen al menos 8 variantes de genotipos de VHE, de los cuales el HEV1 y HEV2 presentan su reservorio en los seres humanos^{10,11}.

Esta enfermedad, inicialmente fue descubierta y definida como “hepatitis epidémica no A, no B”, y se la identificaba como una enfermedad infecciosa transmitida por el agua¹², sin embargo, el primer VHE identificado en un animal fue en cerdos. Actualmente el cerdo es conocido como el principal reservorio del VHE 3 y VHE 4 zoonótico en todo el mundo⁴.

Los síntomas característicos de la enfermedad es una inflamación del hígado causada por el VHE, que puede ser tanto aguda como crónica¹³, pudiendo desencadenar una cirrosis hepática potencialmente mortal en pacientes inmunodeprimidos¹⁴. Otro grupo de riesgo son las embarazadas, donde se ha registrado hasta un 30% de mortalidad en mujeres en el tercer trimestre de embarazo¹⁵. En muchos de los casos, la infección, no suele verse reflejada en el diagnóstico debido a la falta de conocimiento y conciencia de la enfermedad, lo que ocasiona una subestimación de la amenaza real que supone el VHE¹³.

Todavía se desconocen muchos aspectos de la patogénesis, la replicación y las respuestas inmunológicas del VHE, así como de su epidemiología, por lo que se puede considerar como un patógeno humano muy poco estudiado, pero importante para la salud pública¹⁶.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Estudiar la importancia en salud pública del virus de la hepatitis E.

2.2. Objetivos específicos

1. Conocer la epidemiología y los principales alimentos causantes de la transmisión alimentaria del VHE.
2. Estudiar las medidas de prevención, control y manejo para evitar la infección por VHE.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el virus de la hepatitis E, como patógeno de transmisión alimentaria.

La base de datos utilizada fue PubMed.gov, a través de ella y en función de la redirección de los artículos también se trabajó con otras bases de datos como Google Scholar.

Los criterios de inclusión fueron: artículos publicados en dichas bases de datos desde 2012 a la actualidad, en inglés, español y alemán, y que se dispusiera del artículo completo.

Los criterios de exclusión: artículos anteriores al 2012, no se tuviera disponible el artículo completo, repetidos en más de una búsqueda y aquellos que no se consideraran de interés para la revisión.

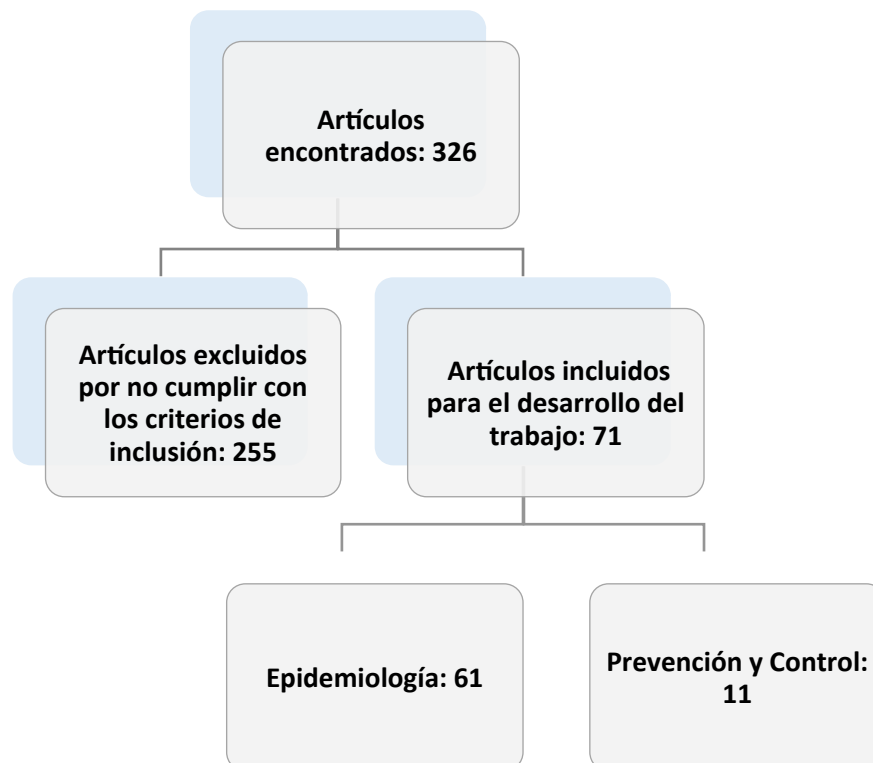
Se utilizaron los siguientes filtros como búsqueda:

- Para el objetivo 1 y 2: virus hepatitis E and foodborne, VHE and epidemiology and food, epidemiology disease and illnesses.
- Para el objetivo 2: Virus hepatitis E and foodborne, prevention and control.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1 se observan los resultados de la revisión bibliográfica realizada. De un total de 326 artículos encontrados, utilizamos 71.

Figura 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica



4.1. Epidemiología

La Hepatitis E afecta a personas de todo el mundo y se considera como una enfermedad emergente a nivel mundial^{9, 17} y es una causa importante de morbilidad y mortalidad^{11, 12}. Afecta, especialmente a personas que viven en países en vías de desarrollo de Asia, África y América Central, que tienen acceso limitado al agua potable y a condiciones adecuadas de higiene y saneamiento¹⁸. En estas zonas el VHE se suele mostrar tanto en forma de brotes como en casos esporádicos⁸. En Europa y América del Norte se suelen notificar casos esporádicos^{18, 19}.

Se transmite principalmente por vía fecal-oral²⁰ y sus principales vías de transmisión son acuática, alimentaria y zoonótica¹⁶ y varían según el genotipo y la ubicación. En las regiones endémicas se suelen experimentar grandes epidemias transmitidas por el agua, mientras que en los países industrializados casos esporádicos por infecciones zoonóticas, que probablemente se propagan a través de la cadena alimentaria¹³.

De los 8 genotipos existentes, HEV1 y HEV2 son específicos de los seres humanos y se encuentran especialmente en los países en vías de desarrollo¹⁸, y suelen transmitirse por la ingesta de agua contaminada y se asocia a zonas tropicales y regiones en vías de desarrollo socioeconómico^{10,21}.

El HEV3 circula entre los humanos, los cerdos, jabalíes, conejos, ciervos y mangostas²², y se ha identificado cada vez más, como una causa de infección crónica en pacientes inmunodeprimidos^{1,5,10}.

El HEV 4 es zoonótico, aunque también está asociado a casos esporádicos en humanos, más característico del continente asiático aunque también se ha aislado el genotipo en el continente europeo, y se considera que está asociado a climas templados^{2,21}. Para los genotipos HEV3 y HEV4, se considera que la principal vía de transmisión es alimentaria, debido al consumo de carne y productos cárnicos preparados a partir de animales infectados¹⁴. El HEV5 y HEV6 se encuentra en los jabalíes y el HEV7 y HEV8 se han encontrado recientemente en dromedarios y camellos bactrianos, respectivamente^{10,23} y se han aislado en personas inmunodeprimidas, por lo que los se pueden considerar como otra posible fuente de infección a humanos²⁴. Se siguen encontrando cepas nuevas, en pollos y ratas, pero se desconoce si pueden infectar a los humanos²⁵.

Este virus se transmite por vía fecal-oral, tanto por los alimentos (crudos o poco cocinados) como por aguas contaminadas, mariscos, productos agrícolas contaminados, heces de animales^{2,16,21}.

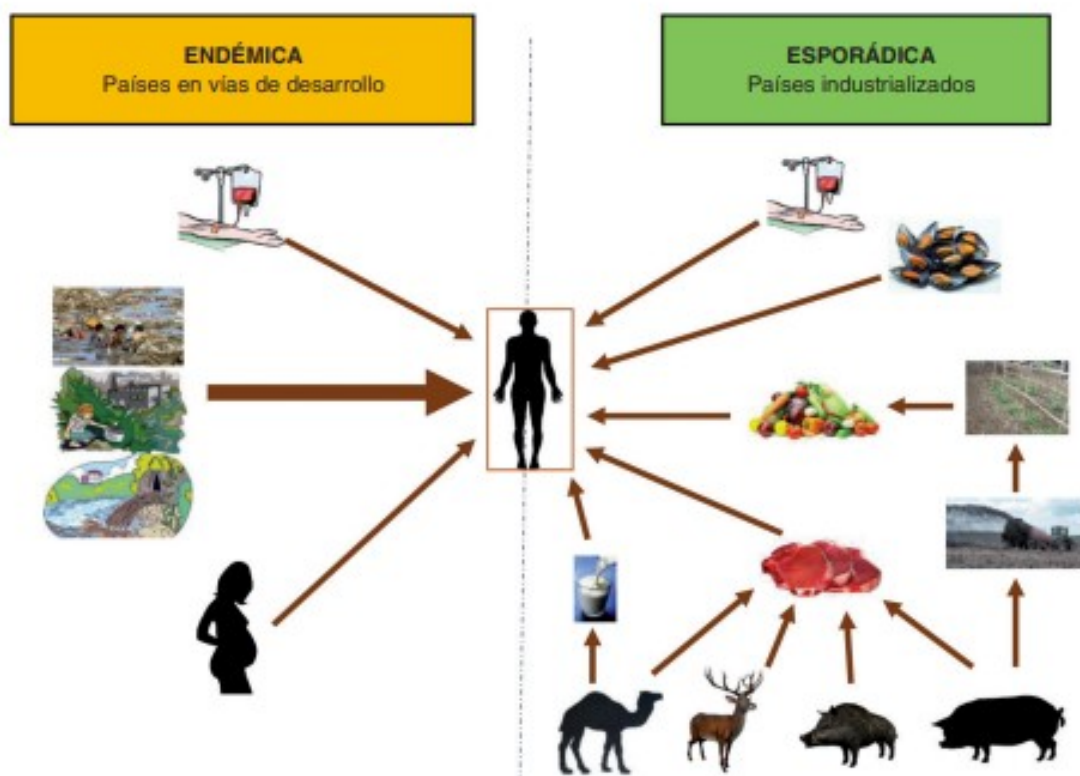
En los países en vías de desarrollo destacan los genotipos 1 y 2, relacionados con la contaminación fecal-oral por el consumo de agua contaminada, mal saneamiento y mala higiene de los alimentos^{26,27} y se considera un patógeno endémico¹¹. En ocasiones puede existir transmisión sexual y la transmisión vertical de la madre al feto. Las tasas de transmisión madre a hijo varían entre el 23,3 y el 50% según diferentes estudios, y son más frecuentes en el tercer trimestre del embarazo²⁸.

En los países industrializados se trata de un patógeno emergente, suele presentarse como casos esporádicos²⁹, y hay mayor prevalencia de los genotipos 3 y 4, cuyo origen es zoonótico, por consumo de carne contaminada insuficientemente cocinada³⁰ o por contacto directo con animales infectados^{21, 29}.

Las grandes cantidades de estiércol producidas por los cerdos, se puede considerar una fuente importante de VHE^{31, 32}, y la presencia de vertidos de las ciudades a los océanos provoca bioacumulación de patógenos en los moluscos, por lo que éstos se pueden considerar vectores³³.

En la Figura 2 se observan las principales vías de transmisión de la Hepatitis E.

Figura 2: Principales vías de transmisión de la Hepatitis E (Fuente: Mateos and Lindemann²⁸)



Los ensayos de detección de este virus se basan en estudios serológicos, tanto en humanos como en animales, para detectar los anticuerpos IgG, y diagnostican una infección pasada³⁴. La viremia es de corta duración y con este método puede detectarse hasta 14 años después³⁵.

En la tabla 1 se muestra una revisión de estudios de prevalencia del VHE tanto en alimentos, como en animales y aguas residuales, en distintos países.

Tabla 1. Resultados de estudios de prevalencia de VHE en distintas muestras

Autor (año)	País	Fuente (alimento)	N.º de muestras positivas/nº de muestras totales	Genotipo
Li et al, 2017 ²	China	Cabras	50/120 de sangre (46,7%) y 2/50 muestras de hígado (4,0%)	Genotipo 4
Wang et al, 2016 ³⁶		Conejos	25/332 (7,5%)	Genotipo 3
		Cerdos	5/6(83,3%)	
Woo et al, 2013 ²⁴		Camellos bactrianos	3/205(1,5%)	Genotipo 7
Wang et al, 2021 ³⁷		Conejos	51/649 (7,9%)	Genotipo 3
Moor et al, 2018 ³⁸	Suiza	Productos cárnicos	10/90 (11,1%)	Genotipo 3
		Salchichas de hígado	7/37 (18,9%)	
		Salchichas de carne cruda	3/53(5,7%)	
Giannini et al, 2018 ³⁹		Mortadela di fegato	12/102(11,8%)	
		Salchichas de cerdo crudas	0/18 (0%)	Genotipo 3
Lienhard et al, 2021 ⁴⁰		Piaras de cerdos	81/138 (58,8%)	Genotipo 3
O'Hara et al, 2018 ⁴¹	Escocia	Mejillones azules	8/270(2,9%)	Genotipo 3
		Ostras del Pacífico	1/40(2,5%)	
Pavio et al, 2014 ⁴²	Francia	Figatellu y fitone	68/394	Genotipo 3
		Hígado salado seco	29 figatelli (30%) 1 hígado salado seco (3%)	
		Quenelle y pasta de quenelle	10 quenelle y pasta de quenelle(25%)	
		Salchichas de hígado secas o frescas	28 salchichas de hígado secas o frescas (29%)	

Rivadulla et al, 2019 ³³	España	Mejillones cultivados	20/70 (28,5%)	Genotipo 3
		Mejillones silvestres	13/35 (37,1%)	
		Almejas	5/31 (16,1%)	
		Berberechos	3/32 (9,3%)	
Di Bartolo et al, 2012 ⁴³		Cerdos	15/39(38%)	Genotipo 3
García et al, 2017 ⁴⁴		Cerdo	33/45 (73,3%)	Genotipo 3
Tritz et al, 2018 ⁴⁵	República Democrática Popular Lao	Ganado vacuno	11/161 (6,8%)	Genotipo 4
		Cabras	2/25 (8%)	
		Búfalos		
Di Bartolo et al, 2012 ⁴³		Cerdos (heces, hígado y sangre)	18/34(53%)	Genotipo 3
Chelli et al, 2021 ⁴⁶	Italia	Cerdos	21/585 (3,6%)	Genotipo 3
Iaconelli et al, 2020 ⁴⁷		Aguas residuales	74/1374 (5,4%)	56- genotipo 3 18- genotipo 1
Bonardi et al, 2020 ⁴⁸		Hígado de jabalí	23/73(31,5%)	Genotipo 3
Di Bartolo et al, 2012 ⁴³		República Checa	Cerdos	3/40 (8%)
Bari et al 2021 ⁴⁹	Etiopía	Cerdos	6/50 (12%)	-
		Camellos	1/45(2,2%)	
Corman et al, 2020 ⁵⁰	Emiratos árabes unidos	Crías de camellos	9/11(81%)	Genotipo 7
		Camellos	0/9 (0%)	
Loikkanen et al, 2020 ⁵¹	Finlandia	Alces europeos	31/342 (9,1%)	-
		Ciervos de cola blanca	1/70 (1,4%)	
		Corzos europeos	0/12(0%)	
Bigoraj et al, 2021 ⁵²	Polonia	Sangre de cerdo	1/100(1%)	Genotipo 3
		Hígado de cerdo	5/146(3,4%)	

Esta enfermedad, en muchos casos se trata de infecciones asintomáticas y autolimitadas, pero, en otras ocasiones, principalmente en personas inmunodeprimidas, puede desembocar en una hepatitis crónica^{2, 10}, que se caracteriza por la inflamación del hígado^{34, 53}.

Los veterinarios, agricultores, carniceros, cazadores y trabajadores de mataderos son un grupo de riesgo, ya que están en contacto directo con animales potencialmente infectados, y de hecho hay estudios serológicos que demuestran que estos grupos tienen niveles más altos de anticuerpos frente al VHE, con tasas de seropositividad de IgG mayor que la población en general^{54, 55, 56}.

Pueden existir casos de muerte fulminante^{57, 58}, pero rara vez en personas inmunocompetentes⁵⁹, ya que éstos suelen eliminar el virus de forma rápida¹⁶. El periodo de incubación oscila entre las 2 semanas y las 10 semanas. Los síntomas de las hepatitis agudas son difícilmente distinguibles de otras hepatitis: fiebre leve, anorexia, náuseas y vómitos que duran varios días²⁹. Hay otros síntomas menos comunes como, dolor abdominal, erupción cutánea o dolor en las articulaciones. La eliminación del virus es por las heces, y 2-3 semanas después de la infección puede aparecer ictericia¹⁶.

Los casos graves pueden desembocar en infecciones crónicas, que evolucionan hacia la cirrosis y la insuficiencia hepática o en los casos más graves a la muerte^{60, 61}. La tasa de mortalidad por VHE es inferior al 1% de la población, pero en ciertos grupos poblacionales aumenta, como en mujeres embarazadas y en personas inmunodeprimidas³.

La transmisión del VHE por transfusión de sangre puede ser muy peligrosa para los receptores, debido al estado de inmunosupresión en el que se encuentran. Pero no solo se asocia la transmisión de VHE a las donaciones de sangre, también a los trasplantes de órganos⁶².

En las mujeres embarazadas se han registrado altas tasas de mortalidad que pueden ser hasta del 25% o 30%^{16, 24, 34, 63}, y es especialmente más virulento en mujeres en el tercer trimestre del embarazo, lo que puede desembocar en la muerte materna y fetal⁶⁴.

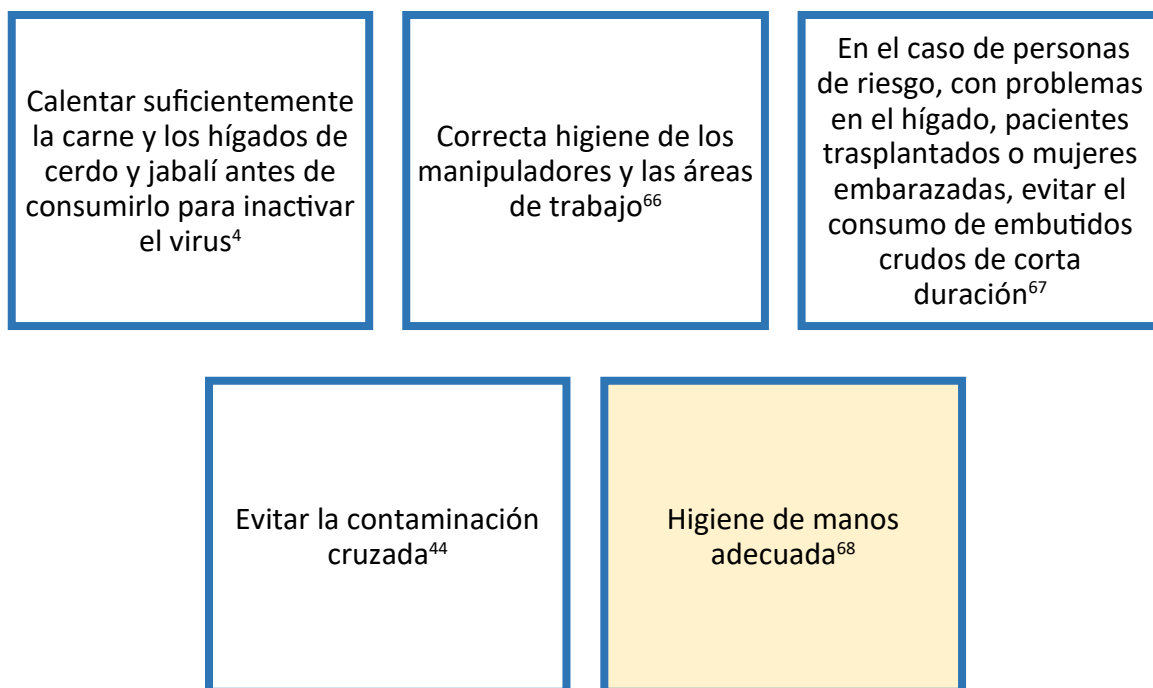
Por otro lado, también se sugiere que la lactancia podría ser una vía de transmisión del VHE de la madre al niño, por lo que a falta de nuevos estudios que afiancen los datos, se debe considerar la interrupción de la lactancia en mujeres infectadas⁶⁵.

4.2. Prevención, control y detección

Se deben buscar medidas eficaces que contrarresten esta infección emergente⁶². En seguridad alimentaria, uno de los puntos más importantes es la correcta manipulación del alimento, por lo tanto, es fundamental la educación sanitaria de los mismos y de la población en general. Los alimentos crudos, las incorrectas infraestructuras de conservación, la contaminación cruzada, los métodos de manipulación inadecuados, la deficiente higiene del manipulador, suponen un alto riesgo para el consumidor⁶².

Algunas de las recomendaciones al consumidor para evitar esta infección se observan en la Figura 3.

Figura 3. Recomendaciones al consumidor



Algunos estudios plantean que el VHE puede ser inactivado por HPP (High- Pressure Processing), porque la infectividad disminuye a mayor presión e intervalos de tiempo más largos^{14, 69}. Aunque otros plantean que la inactivación no solo depende de la presión y el tiempo, también de la matriz circundante del alimento de que se trate. Por lo que

para alimentos de alto riesgo no es un método muy fiable, ya que este virus muestra una gran estabilidad a diferentes condiciones fisicoquímicas⁶⁷.

No se conoce la dosis infecciosa necesaria para producir infección después de la ingestión de alimentos o agua contaminados⁷⁰. Para su prevención y control sería importante poderlo detectar en los alimentos. Pero, todavía no está clara la detección del ARN del virus en determinados alimentos y si sigue siendo infeccioso o ha sido inactivado por las condiciones de fabricación del producto⁶⁹.

Se están estudiando diferentes medidas de detección del virus antes de la entrada de los canales de cerdo en los mataderos, una de ellas son tomar muestras mediante hisopos fecales y posteriormente, detectar el ARN del VHE mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), pero este procedimiento sería inviable como método rutinario en los mataderos¹.

Actualmente no se dispone un tratamiento farmacológico específico para esta infección. En afecciones crónicas se están haciendo ensayos con fármacos antivirales como la ribavirina e interferón-2-alfa pegilado⁷¹. Existe una vacuna, pero sólo está aprobada y disponible en China (Helicon®)¹¹.

5. CONCLUSIONES

1. El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus ARN monocatenario de cadena positiva. Actualmente se han identificado 8 genotipos diferentes. HEV1 y HEV2 son específicos de los seres humanos y se asocian principalmente a la ingesta de agua contaminada, el resto circulan entre animales y humanos y se asocian con mayor frecuencia a casos esporádicos de transmisión alimentaria.
2. Presenta una transmisión fecal-oral y sus principales vías de transmisión son hídrica, alimentaria y zoonótica, lo que varía según el genotipo y la ubicación. En las regiones endémicas, países en vías de desarrollo, suele aparecer en forma de brotes de transmisión hídrica, y en los países industrializados suele manifestarse en forma de casos esporádicos por infecciones zoonóticas, que probablemente se propagan a través de la cadena alimentaria.
3. Esta enfermedad, en la que existen muchos portadores asintomáticos, normalmente evoluciona hacia la curación, pudiendo existir casos graves e incluso mortales, principalmente en personas inmunocomprometidas.
4. Las embarazadas son un grupo de riesgo para esta enfermedad. El virus es especialmente virulento en el tercer trimestre del embarazo, lo que puede desembocar en la muerte materna y fetal.
5. Para la prevención de esta enfermedad es esencial la mejora en las condiciones ambientales y de higiene alimentaria, junto con la educación sanitaria de la población, especialmente en los países en vías de desarrollo.
6. Se considera necesario la realización de nuevos estudios epidemiológicos para aclarar los patrones de transmisión entre especies, mejorar los diagnósticos y tratamientos y profundizar en los nuevos genotipos descubiertos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferri, G., & Vergara, A. (2021). Hepatitis E Virus in the Food of Animal Origin: A Review. *Foodborne Pathogens and Disease*, 18(6), 368–377.
2. Li, S., Liu, M., Cong, J., Zhou, Y., & Miao, Z. (2017). Detection and Characterization of Hepatitis E Virus in Goats at Slaughterhouse in Tai'an Region, China. *BioMed Research International*, 2017, 1–5.
3. Meng, X.-J. (2016). Expanding Host Range and Cross-Species Infection of Hepatitis E Virus. *PLOS Pathogens*, 12(8), e1005695.
4. Doceul, V., Bagdassarian, E., Demange, A., & Pavio, N. (2016). Zoonotic Hepatitis E Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes. *Viruses*, 8(10), 270.
5. Narayanan, S., Abutaleb, A., Sherman, K. E., & Kottilil, S. (2019). Clinical features and determinants of chronicity in hepatitis E virus infection. *Journal of viral hepatitis*, 26(4), 414–421.
6. Kubacki, J., Fraefel, C., Jermini, M., Giannini, P., Martinetti, G., Ripellino, P., Bernasconi, E., Sidler, X., Stephan, R., & Bachofen, C. (2017). Complete Genome Sequences of Two Swiss Hepatitis E Virus Isolates from Human Stool and Raw Pork Sausage. *Genome announcements*, 5(35), e00888-17.
7. Sridhar, S., Lau, S. K., & Woo, P. C. (2015). Hepatitis E: A disease of reemerging importance. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 114(8), 681–690.
8. World Health Organization. Hepatitis E. Geneva, Switzerland: WHO, 2021. Available from URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
9. Pallerla, S. R., Harms, D., Johne, R., Todt, D., Steinmann, E., Schemmerer, M., Wenzel, J. J., Hofmann, J., Shih, J. W. K., Wedemeyer, H., Bock, C.-T., & Velavan, T. P. (2020). Hepatitis E Virus Infection: Circulation, Molecular Epidemiology, and Impact on Global Health. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(10).

10. Sridhar, S., Teng, J., Chiu, T. H., Lau, S., & Woo, P. (2017). Hepatitis E Virus Genotypes and Evolution: Emergence of Camel Hepatitis E Variants. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 869.
11. Pisano, M. B., Giadans, C. G., Flichman, D. M., Ré, V. E., Preciado, M. V., & Valva, P. (2021). Viral hepatitis update: Progress and perspectives. *World journal of gastroenterology*, 27(26), 4018–4044.
12. Kamani, L., Padhani, Z. A., & Das, J. K. (2021). Hepatitis E: Genotypes, strategies to prevent and manage, and the existing knowledge gaps. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 5(10), 1127–1134.
13. Webb, G. W., & Dalton, H. R. (n.d.). Hepatitis E: an underestimated emerging threat. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 6, 2049936119837162.
14. Johne, R., Wolff, A., Gadicherla, A. K., Filter, M., & Schlüter, O. (2021). Stability of hepatitis E virus at high hydrostatic pressure processing. *International Journal of Food Microbiology*, 339, 109013.
15. Pérez-Gracia, M. T., Suay-García, B., & Mateos-Lindemann, M. L. (2017). Hepatitis E and pregnancy: current state. *Reviews in Medical Virology*, 27(3), e1929.
16. Yugo, D. M., & Meng, X. J. (2013). Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *International journal of environmental research and public health*, 10(10), 4507–4533.
17. Carpentier, A., Chaussade, H., Rigaud, E., Rodriguez, J., Berthault, C., Boué, F., Tognon, M., Touzé, A., Garcia-Bonnet, N., Choutet, P., & Coursaget, P. (2012). High hepatitis E virus seroprevalence in forestry workers and in wild boars in France. *Journal of clinical microbiology*, 50(9), 2888–2893.
18. Jemeršić, L., Prpić, J., Brnić, D., Keros, T., Pandak, N., & Đaković Rode, O. (2019). Genetic diversity of hepatitis E virus (HEV) strains derived from humans, swine and wild boars in Croatia from 2010 to 2017. *BMC infectious diseases*, 19(1), 269.

19. Wolff, A., Günther, T., & Johne, R. (2022). Stability of Hepatitis E Virus After Drying on Different Surfaces. *Food and Environmental Virology*, 14(2), 138–148.
20. Shirazi, R., Pozzi, P., Wax, M., Bar-Or, I., Asulin, E., Lustig, Y., Mendelson, E., Ben-Ari, Z., Schwartz, E., & Mor, O. (2018). Hepatitis E in pigs in Israel: seroprevalence, molecular characterisation and potential impact on humans. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 23(49), 1800067.
21. Drexler, J. F., Seelen, A., Corman, V. M., Fumie Tateno, A., Cottontail, V., Melim Zerbinati, R., Gloza-Rausch, F., Klose, S. M., Adu-Sarkodie, Y., Oppong, S. K., Kalko, E. K., Osterman, A., Rasche, A., Adam, A., Müller, M. A., Ulrich, R. G., Leroy, E. M., Lukashev, A. N., & Drosten, C. (2012). Bats worldwide carry hepatitis E virus-related viruses that form a putative novel genus within the family Hepeviridae. *Journal of virology*, 86(17), 9134–9147.
22. Wang, J., Li, N., Zhang, H., Li, F., Fanning, S., & Jiang, T. (2021). Detection of Hepatitis E Virus in the Pig Livers and Retail Pork Samples Collected in Selected Cities in China. *Foodborne Pathogens and Disease*, 18(2), 97–103.
23. Lee, G.-H., Tan, B.-H., Teo, E. C.-Y., Lim, S.-G., Dan, Y.-Y., Wee, A., Aw, P. P. K., Zhu, Y., Hibberd, M. L., Tan, C.-K., Purdy, M. A., & Teo, C.-G. (2016). Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology*, 150(2), 355-7.e3.
24. Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Teng, J. L. L., Cao, K.-Y., Wernery, U., Schountz, T., Chiu, T. H., Tsang, A. K. L., Wong, P.-C., Wong, E. Y. M., & Yuen, K.-Y. (2016). New Hepatitis E Virus Genotype in Bactrian Camels, Xinjiang, China, 2013. *Emerging Infectious Diseases*, 22(12), 2219–2221.
25. Lack, J. B., Volk, K., & van den Bussche, R. A. (2012). Hepatitis E virus genotype 3 in wild rats, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 18(8), 1268–1273.
26. Khan, A. I., Salimuzzaman, M., Islam, M. T., Afrad, M. H., Shirin, T., Jony, M. H. K., Alam, M. A., Rahman, M., Flora, M. S., & Qadri, F. (2020). Nationwide

- Hospital-Based Seroprevalence of Hepatitis A and Hepatitis E Virus in Bangladesh. *Annals of Global Health*, 86(1), 29.
27. Cuevas-Ferrando, E., Martínez-Murcia, A., Pérez-Cataluña, A., Sánchez, G., & Randazzo, W. (2020). Assessment of ISO Method 15216 to Quantify Hepatitis E Virus in Bottled Water. *Microorganisms*, 8(5).
 28. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Gracia MT. Hepatitis E: situación actual en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(Supl 3):15-22
 29. Kenney, S. P., & Meng, X. J. (2019). Hepatitis E Virus Genome Structure and Replication Strategy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(1), a031724.
 30. Harritshøj, L. H., Hother, C. E., Sengeløv, H., Daugaard, G., Sørensen, S. S., Jacobsen, S., Perch, M., Holm, D. K., Sækmose, S. G., Aagaard, B., Erikstrup, C., Hogema, B. M., Lundgren, J. D., & Ullum, H. (2020). Epidemiology of hepatitis E virus infection in a cohort of 4023 immunocompromised patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, 188–195.
 31. Sasaki, Y., Haruna, M., Uema, M., Noda, M., & Yamada, Y. (2018). Prevalence and Phylogenetic Analysis of Hepatitis E Virus among Pigs in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 71(1), 75–78.
 32. Souza, D. S. M., Tápparo, D. C., Rogovski, P., Cadamuro, R. D., de Souza, E. B., da Silva, R., Degenhardt, R., Lindner, J. D. D., Viancelli, A., Michelon, W., Kunz, A., Treichel, H., Hernández, M., Rodríguez-Lázaro, D., & Fongaro, G. (2020). Hepatitis E Virus in Manure and Its Removal by Psychrophilic anaerobic Biodigestion in Intensive Production Farms, Santa Catarina, Brazil, 2018-2019. *Microorganisms*, 8(12).
 33. Rivadulla, E., Varela, M. F., Mesquita, J. R., Nascimento, M., & Romalde, J. L. (2019). Detection of Hepatitis E Virus in Shellfish Harvesting Areas from Galicia (Northwestern Spain). *Viruses*, 11(7), 618.
 34. Torre, P., Aglitti, A., Masarone, M., & Persico, M. (2021). Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals. *World journal of gastroenterology*, 27(28), 4603–4638.

35. Dremsek, P., Wenzel, J. J., Johne, R., Ziller, M., Hofmann, J., Groschup, M. H., Werdermann, S., Mohn, U., Dorn, S., Motz, M., Mertens, M., Jilg, W., & Ulrich, R. G. (2012). Seroprevalence study in forestry workers from eastern Germany using novel genotype 3- and rat hepatitis E virus-specific immunoglobulin G ELISAs. *Medical Microbiology and Immunology*, 201(2), 189–200.
36. Wang, L., Zhang, Y., Gong, W., Song, W. T., & Wang, L. (2016). Hepatitis E Virus in 3 Types of Laboratory Animals, China, 2012-2015. *Emerging infectious diseases*, 22(12), 2157–2159.
37. Wang, L., Liang, C., Li, X., Wang, J., Fu, R., Xing, J., Shu, J., Zhao, C., & Huang, W. (2021). Prevalence of Hepatitis E Virus Infection among Laboratory Rabbits in China. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(6).
38. Moor, D., Liniger, M., Baumgartner, A., & Felleisen, R. (2018). Screening of Ready-to-Eat Meat Products for Hepatitis E Virus in Switzerland. *Food and environmental virology*, 10(3), 263–271.
39. Giannini, P., Jermini, M., Leggeri, L., Nüesch-Inderbilen, M., & Stephan, R. (2018). Detection of Hepatitis E Virus RNA in Raw Cured Sausages and Raw Cured Sausages Containing Pig Liver at Retail Stores in Switzerland. *Journal of Food Protection*, 81(1), 43–45.
40. Lienhard, J., Vonlanthen-Specker, I., Sidler, X., & Bachofen, C. (2021). Screening of Swiss Pig Herds for Hepatitis E Virus: A Pilot Study. *Animals : An Open Access Journal from MDPI*, 11(11).
41. O'Hara, Z., Crossan, C., Craft, J., & Scobie, L. (2018). First Report of the Presence of Hepatitis E Virus in Scottish-Harvested Shellfish Purchased at Retail Level. *Food and environmental virology*, 10(2), 217–221.
42. Pavio, N., Merbah, T., & Thébault, A. (2014). Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France. *Emerging infectious diseases*, 20(11), 1925–1927.
43. Di Bartolo, I., Diez-Valcarce, M., Vasickova, P., Kralik, P., Hernandez, M., Angeloni, G., Ostanello, F., Bouwknecht, M., Rodríguez-Lázaro, D., Pavlik, I., & Ruggeri, F. M. (2012). Hepatitis E virus in pork production chain in Czech

- Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerging infectious diseases*, 18(8), 1282–1289.
44. García, N., Hernández, M., Gutierrez-Boada, M., Valero, A., Navarro, A., Muñoz-Chimeno, M., Fernández-Manzano, A., Escobar, F. M., Martínez, I., Bárcena, C., González, S., Avellón, A., Eiros, J. M., Fongaro, G., Domínguez, L., Goyache, J., & Rodríguez-Lázaro, D. (2019). Occurrence of Hepatitis E Virus in Pigs and Pork Cuts and Organs at the Time of Slaughter, Spain, 2017. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2990.
 45. Tritz, S. E., Khounvisith, V., Pommasichan, S., Ninnasopha, K., Keosengthong, A., Phoutana, V., Camoin, M., Hübschen, J. M., Black, A. P., Muller, C. P., Snoeck, C. J., & Pauly, M. (2018). Evidence of increased Hepatitis E virus exposure in Lao villagers with contact to ruminants. *Zoonoses and Public Health*, 65(6), 690–701.
 46. Chelli, E., Suffredini, E., de Santis, P., de Medici, D., di Bella, S., D’Amato, S., Gucciardi, F., Guercio, A., Ostanello, F., Perrone, V., Purpari, G., Scavia, G. S., Schembri, P., Varcasia, B. M., & di Bartolo, I. (2021). Hepatitis E Virus Occurrence in Pigs Slaughtered in Italy. *Animals : An Open Access Journal from MDPI*, 11(2).
 47. Iaconelli, M., Bonanno Ferraro, G., Mancini, P., Suffredini, E., Veneri, C., Ciccaglione, A. R., Bruni, R., della Libera, S., Bignami, F., Brambilla, M., de Medici, D., Brandtner, D., Schembri, P., D’Amato, S., & la Rosa, G. (2020). Nine-Year Nationwide Environmental Surveillance of Hepatitis E Virus in Urban Wastewaters in Italy (2011-2019). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6).
 48. Bonardi, S., Filipello, V., Pavoni, E., Carta, V., Bolzoni, L., Corradi, M., Gilioli, S., & Losio, M. N. (2020). Geographical restriction of Hepatitis E virus circulation in wild boars (*Sus scrofa*) in Emilia-Romagna region, Northern Italy. *Italian Journal of Food Safety*, 9(1), 8463.
 49. Bari, F. D., Wodaje, H. B., Said, U., Waktole, H., Sombo, M., Leta, S., Chibsa, T. R., & Plummer, P. (2021). First molecular detection of hepatitis E virus

- genome in camel and pig faecal samples in Ethiopia. *Virology Journal*, 18(1), 160.
50. Corman, V. M., Nagy, P., Ostermann, S., Arloth, J., Liljander, A., Barua, R., das Gupta, A., Hakimuddin, F., Juhasz, J., Wernery, U., & Drosten, C. (2020). Hepatitis E Virus Genotype 7 RNA and Antibody Kinetics in Naturally Infected Dromedary Calves, United Arab Emirates. *Emerging Infectious Diseases*, 26(9), 2214–2217.
51. Loikkanen, E., Oristo, S., Hämäläinen, N., Jokelainen, P., Kantala, T., Sukura, A., & Maunula, L. (2020). Antibodies Against Hepatitis E Virus (HEV) in European Moose and White-Tailed Deer in Finland. *Food and Environmental Virology*, 12(4), 333–341.
52. Bigoraj, E., Paszkiewicz, W., & Rzeżutka, A. (2021). Porcine Blood and Liver as Sporadic Sources of Hepatitis E Virus (HEV) in the Production Chain of Offal-Derived Foodstuffs in Poland. *Food and Environmental Virology*, 13(3), 347–356.
53. Hriskova, K., Marosevic, D., Belting, A., Wenzel, J. J., Carl, A., & Katz, K. (2021). Epidemiology of Hepatitis E in 2017 in Bavaria, Germany. *Food and Environmental Virology*, 13(3), 337–346.
54. Mrzljak, A., Balen, I., Barbic, L., Ilic, M., & Vilibic-Cavlek, T. (2021). Hepatitis E virus in professionally exposed: A reason for concern?. *World journal of hepatology*, 13(7), 723–730.
55. Sooryanarain, H., & Meng, X.-J. (2020). Swine hepatitis E virus: Cross-species infection, pork safety and chronic infection. *Virus Research*, 284, 197985.
56. Monini, M., Ostanello, F., Dominicis, A., Tagliapietra, V., Vaccari, G., Rizzoli, A., Trombetta, C. M., Montomoli, E., & di Bartolo, I. (2020). Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Forestry Workers from Trentino-Alto Adige Region (Northern Italy). *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(7).
57. Vonlanthen-Specker, I., Stephan, R., Sidler, X., Moor, D., Fraefel, C., & Bachofen, C. (2021). Genetic Diversity of Hepatitis E Virus Type 3 in Switzerland—From Stable to Table. *Animals*, 11(11), 3177.

58. Meester, M., Tobias, T. J., Bouwknegt, M., Kusters, N. E., Stegeman, J. A., & van der Poel, W. H. M. (2021). Infection dynamics and persistence of hepatitis E virus on pig farms – a review. *Porcine Health Management*, 7(1), 16.
59. Grigas, J., Montoya, M., Simkute, E., Buitkus, M., Zagrabskaite, R., Pautienius, A., Razukevicius, D., Jonaitis, L. V., Kiudelis, G., Skieceviciene, J., Vaiciuniene, R., Stankuviene, A., Bumblyte, I. A., Kupcinskas, J., & Stankevicius, A. (2021). Molecular Characterization and Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Inflammatory Bowel Disease Patients and Solid Organ Transplant Recipients. *Viruses*, 13(4).
60. Bi, H., Yang, R., Wu, C., & Xia, J. (2020). Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiology and infection*, 148, e158.
61. Jung, S., Seo, D. J., Yeo, D., Wang, Z., Min, A., Zhao, Z., Song, M., Choi, I.-S., Myoung, J., & Choi, C. (2020). Experimental infection of hepatitis E virus induces pancreatic necroptosis in miniature pigs. *Scientific Reports*, 10(1), 12022.
62. Denner J. (2019). Hepatitis E virus (HEV)-The Future. *Viruses*, 11(3), 251.
63. Yadav KK, Boley PA, Fritts Z, Kenney SP. Ectopic Expression of Genotype 1 Hepatitis E Virus ORF4 Increases Genotype 3 HEV Viral Replication in Cell Culture. *Viruses*. 2021 Jan 7;13(1):75. doi: 10.3390/v13010075. PMID: 33430442; PMCID: PMC7827316.
64. Yadav, K. K., Boley, P. A., Fritts, Z., & Kenney, S. P. (2021). Ectopic Expression of Genotype 1 Hepatitis E Virus ORF4 Increases Genotype 3 HEV Viral Replication in Cell Culture. *Viruses*, 13(1), 75.
65. Rivero-Juarez, A., Frias, M., Rodriguez-Cano, D., Cuenca-López, F., & Rivero, A. (2016). Isolation of Hepatitis E Virus From Breast Milk During Acute Infection. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(11), 1464.
66. Withenshaw, S. M., Grierson, S. S., & Smith, R. P. (2022). Study of Animal Mixing and the Dynamics of Hepatitis E Virus Infection on a Farrow-to-Finish Pig Farm. *Animals*, 12(3), 272.

67. Nasheri, N., Doctor, T., Chen, A., Harlow, J., & Gill, A. (2020). Evaluation of High-Pressure Processing in Inactivation of the Hepatitis E Virus. *Frontiers in Microbiology*, *11*, 461.
68. Khuroo, M. S., Khuroo, M. S., & Khuroo, N. S. (2016). Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. *Viruses*, *8*(9).
69. Johne, R., Althof, N., Nöckler, K., & Falkenhagen, A. (2022). Das Hepatitis-E-Virus– ein zoonotisches Virus: Verbreitung, Übertragungswege und Bedeutung für die Lebensmittelsicherheit [Hepatitis E virus-a zoonotic virus: distribution, transmission pathways, and relevance for food safety]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *65*(2), 202–208.
70. Treagus, S., Wright, C., Baker-Austin, C., Longdon, B., & Lowther, J. (2021). The Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus to Humans. *Food and Environmental Virology*, *13*(2), 127–145.
71. Dudareva, S., Faber, M., Zimmermann, R., Bock, C.-T., Offergeld, R., Steffen, G., & Enkelmann, J. (2022). [Epidemiology of viral hepatitis A to E in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *65*(2), 149–158.