

TRABAJOS ORIGINALES

Hepatitis aguda virus E autóctona. Un diagnóstico en aumento. Análisis clínico-epidemiológico de nuestra experiencia

Luzdivina Monteserín Ron¹, Marcos Jiménez Palacios¹, Pedro Linares Torres¹, Aleida Miguel Peña¹, Begoña Álvarez Cuenllas¹, Emilio D. Valverde Romero², Isabel Fernández-Natal² y Francisco Jorquera Plaza¹

Servicios de ¹Aparato Digestivo y ²Microbiología Clínica. Complejo Asistencial Universitario de León. León

RESUMEN

Antecedentes: la hepatitis aguda por virus de la hepatitis E (VHE) en Europa era tradicionalmente una infección adquirida por personas que viajaban a zonas endémicas, fundamentalmente Asia y África. Actualmente, cada vez es mayor el número de casos autóctonos esporádicos diagnosticados en Occidente.

Objetivo: analizar los casos diagnosticados de hepatitis aguda por virus hepatitis E (VHE) en nuestro medio, identificando las características clínicas-epidemiológicas.

Material y método: se recogieron los casos diagnosticados de hepatitis aguda por VHE (IgM anti-VHE positiva y/o ARN-VHE presente en suero) desde enero de 2008 a diciembre 2014. Se analizaron diversas variables clínicas y epidemiológicas y la evolución posterior.

Resultados: se encontraron 23 casos, todos ellos naturales de España. Catorce sujetos (60,87%) presentaban ictericia en el momento del diagnóstico y marcada citolisis (aspartato aminotransferasa [AST] 1.106,91 U/l y alanina aminotransferasa [ALT] 1.407,04 U/l). Veintidós casos fueron considerados autóctonos y uno había realizado un viaje a China tres meses antes. El tiempo medio de resolución fue de 11,2 semanas. En total, diez pacientes (43,5%) mostraban algún marcador de autoinmunidad positivo. Dos sujetos estaban diagnosticados de enfermedad hepática crónica previa y fueron catalogados como "acute-on-chronic liver failure" (ACLF); uno de ellos finalizó en éxitus y el otro, en trasplante hepático.

Conclusión: la hepatitis aguda por VHE en nuestro medio es una entidad autóctona, probablemente infradiagnosticada, que se manifiesta con ictericia y citolisis. La presencia de marcadores de autoinmunidad positivos supone un epifenómeno que en ocasiones dificulta su diagnóstico.

Palabras clave: Hepatitis E. Hepatitis aguda. Hepatitis origen medicamentoso.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis E es una infección vírica, generalmente autolimitada, aunque también puede derivar en un fallo hepático fulminante o cronificarse. A nivel mundial se estiman unos 20 millones de infecciones anuales, con más de tres millones de hepatitis agudas (1).

Se trata de un virus RNA de pequeño tamaño, perteneciente a la familia *Hepeviridae* (2), formado por una partícula icosaédrica sin envoltura que no se inactiva ante las condiciones ácidas y alcalinas leves del tubo digestivo, lo que facilita la transmisión fecal-oral (3).

Epidemiológicamente, se distinguen dos tipos de presentaciones: la epidémica y la esporádica. Los brotes epidémicos, de predominio en adultos jóvenes, ocurren en países en vías de desarrollo por contaminación fecal de aguas y llevan asociada una alta morbimortalidad. Por el contrario, la forma esporádica suele observarse en países industrializados, en individuos de mediana edad, con antecedentes de viaje a zonas endémicas o inmigrantes procedentes de esas regiones. Sin embargo, cada vez son más frecuentes los casos esporádicos denominados "autóctonos", cuya existencia sugirió la posibilidad de que se tratase de una zoonosis con presencia de reservorios animales, habiéndose detectado VHE en suero y heces de roedores, aves de corral, ovejas, vacas, perros y, sobre todo, en ganado porcino (4). Aunque la vía de transmisión más frecuente es la fecal-oral, también se han comunicado casos aislados por transmisión persona-persona (5), transfusión sanguínea (6,7) y consumo de carne (8,9).

En España se estima una prevalencia de un 0,6-7,3% según las diferentes regiones (3), siendo máxima en Cataluña (10), donde recientemente se ha reportado la presencia de IgG-VHE en un 19,96% de los donantes catalanes (11). Se calcula en un 18,6% en los expuestos a ganado porcino (4) y un 10,4% en infectados por VIH (12). En Estados Unidos se reporta una seroprevalencia del 6% (13) y en el sureste de Inglaterra, únicamente del 0,04% en donantes (7). Sin embargo, el número real de infecciones es difícil de calcular, ya que la presencia de infecciones subclínicas es frecuente y probablemente superior al número de infecciones clínicas.

El objetivo de este estudio es evaluar los casos de hepatitis aguda diagnosticados en nuestra área de salud

Recibido: 10-02-2016
Aceptado: 08-01-2017

Correspondencia: Luzdivina Monteserín Ron. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León. C/ Alto de Nava, s/n. 24071 León
e-mail: monteserin.luz@gmail.com

Monteserín Ron L, Jiménez Palacios M, Linares Torres P, Peña AM, Álvarez Cuenllas B, Valverde Romero ED, Fernández-Natal I, Jorquera Plaza F. Hepatitis aguda virus E autóctona. Un diagnóstico en aumento. Análisis clínico-epidemiológico de nuestra experiencia. Rev Esp Enferm Dig 2017;109(5):344-349.

DOI: 10.17235/reed.2017.4258/2016

y analizar las características clínico-epidemiológicas más relevantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron de manera retrospectiva todos los casos diagnosticados de hepatitis aguda por virus E desde enero de 2008 hasta diciembre de 2014 en nuestro hospital, procedentes de los servicios de Aparato Digestivo y Urgencias, a partir de los datos registrados de las muestras procesadas en el laboratorio de Microbiología en este periodo.

El diagnóstico de hepatitis E se realizó por la presencia de anticuerpos específicos anti-VHE tipo IgM y/o IgG mediante enzimo-inmunoanálisis ELISA (Dia-Pro, Diagnostic Bioprobes) y/o Inmunoblot (HEV Mikrogen). Asimismo, en algunos casos se detectó el ácido ribonucleico (ARN) viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidada de las regiones ORF 1 y ORF 2 (14). El estudio serológico de los marcadores para los virus de la hepatitis A (IgM-VHA), hepatitis B (HBsAg, anti-HBc y ADN-VHB) y hepatitis C (anti-VHC y ARN-VHC) fue realizado a todos los pacientes mediante quimioluminiscencia (Architect, Abbott) y COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® para la detección de PCR de VHB y VHC.

Se consideró diagnóstico de hepatitis E aguda en aquellos pacientes que presentaban IgM y/o PCR positivas, así como valores elevados de transaminasas y bilirrubina. Se definió como fallo hepático fulminante a la existencia de deterioro severo y agudo de la función hepática asociado a encefalopatía en ausencia de enfermedad hepática previa. Se caracterizó como “acute-on-chronic liver failure” a la existencia de deterioro severo y agudo de la función hepática en presencia de cirrosis hepática previa. La resolución de la hepatitis aguda fue considerada como la normalización de las transaminasas y la cronificación, como una alteración de los valores de transaminasas y presencia de ARN positivo durante al menos seis meses. Además, se recogieron otras variables en el momento del diagnóstico como sexo, edad, ámbito al que pertenecían, profesión, nacionalidad, viajes a zonas endémicas, consumo de alcohol, consumo semanal de carne porcina, hepatopatía previa, transfusiones previas, datos analíticos (ALT, AST, fosfatasa alcalina [FA], gamma-glutamyl transpeptidasa [GGT], bilirrubina sérica, albúmina sérica, razón normalizada internacional [INR], plaquetas, tiempo de protombina y marcadores de autoinmunidad) y datos evolutivos (duración, tratamiento y cronicidad).

Los resultados de las distintas variables cuantitativas se expresan en forma de media y rango. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y/o porcentaje.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se encontraron 23 casos (11 varones y 12 mujeres), con una media de edad de 65,35 años (rango: 41-86). La totalidad de la muestra era natural de España y 14 casos (60,87%) pertenecían al ámbito rural. El consumo de alcohol era > 80 g/día en cuatro sujetos (17,39%) y cinco (21,74%) tenían hepatopatía crónica previa por alcohol y autoinmune. Únicamente un paciente había realizado un viaje a una zona endémica (China) tres

meses antes. En la tabla I se muestran las características epidemiológicas de la muestra.

En los primeros tres años del periodo (2008-2011) se diagnosticaron siete casos, mientras que en los cuatro siguientes se reconocieron 16 sucesos. Un paciente presentaba IgM anti-VHE negativa, con IgG anti-VHE y PCR RNA-VHE ambas positivas; los restantes tenían IgM anti-VHE positiva (el 95,65% de la muestra), calculada mediante Immunoblot en cinco ocasiones. La viremia del VHE fue testada únicamente en diez situaciones en el Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda) y resultó positiva en todas ellas (43,9%).

Dos casos presentaban serología anti-HBc positiva, mientras que el resto de determinaciones de virus hepatotrofos fueron negativas. Se encontró presencia de algún marcador de autoinmunidad positivo en diez pacientes (43,48%). La sospecha inicial era de hepatitis de origen medicamentoso en cinco sujetos (22%).

Respecto a la forma de presentación clínica, 14 sujetos (60,87%) presentaban ictericia en el momento diagnóstico y marcada citolisis. Las concentraciones séricas de bilirrubina, ALT y AST se muestran en la tabla II junto con los datos evolutivos. Únicamente el paciente que finalizó en *exitus* presentó encefalopatía hepática. No se encontraron otras manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección.

Se realizaron un total de cuatro biopsias hepáticas: una de ellas compatible con hepatitis en fase de resolución, en la que, además, se apreciaban características histológicas compatibles con hepatitis autoinmune. Las restantes mostraban datos de hepatitis aguda con reacción ductular, colestasis y daño lobulillar, sin poder descartar anatomopatológicamente hepatitis aguda viral, hepatitis por fármacos/drogas u obstrucción del ducto biliar.

En el caso nº 21, ante la persistencia mantenida de cifras elevadas de bilirrubina y citolisis, se inició tratamiento con ribavirina durante 12 semanas, con negativización posterior del RNA-VHE en varias determinaciones. A pesar de ello no se consiguió la normalización de las cifras de transaminasas, que se mantenían del orden de cinco a diez veces el límite superior de la normalidad, por lo que, finalmente, la hepatitis aguda por virus E fue considerada como factor desencadenante de una hepatitis autoinmune asociada.

Dos sujetos con hepatopatía crónica previa presentaron un desenlace desfavorable: un paciente con cirrosis de origen enólico en estadio CHILD A5 falleció por insuficiencia hepática terminal y otro caso con descompensación hídrica de su colangitis biliar primaria finalizó en trasplante hepático al presentar un estadio CHILD C11 (pacientes nº 11 y nº 1, respectivamente).

DISCUSIÓN

La infección por virus hepatitis E cuenta con una distribución mundial, habiéndose detectado su presencia en

Tabla I. Características epidemiológicas de la muestra

Caso	Sexo	Edad	Ámbito	Profesión	Comorbilidad	Medicación sospechosa
1	M	41	Urbano	-	CBP	No
2	M	55	Rural	Ganadera	-	No
3	V	68	Rural	Fontanero	-	Pioglitazona
4	M	79	Rural	Ganadero	-	No
5	V	56	Rural	Agricultor	-	No
6	V	78	Rural	Ganadero	-	No
7	V	51	Rural	Ganadero	Hep. enólica	No
8	V	69	Rural	Ferroviano	-	No
9	M	85	Urbano	Religiosa	-	Amoxicilina-clavulánico
10	V	86	Rural	Empleado de gasolinera	-	Paracetamol
11	V	48	Urbano	Construcción	Hep. enólica	No
12	M	49	Urbano	Administrativo	-	No
13	V	66	Rural	Comercial	Trasplante renal	No
14	M	54	Urbano	Profesora	-	No
15	V	74	Rural	Ganadero	Hep. enólica	No
16	V	69	Rural	Empresa de transporte	Hep. enólica	Ibuprofeno
17	M	74	Rural	-	-	No
18	M	55	Urbano	Administrativo	-	No
19	M	76	Rural	Ama de casa	-	No
20	M	69	Rural	-	-	Producto herboristería
21	M	63	Urbano	Ama de casa	-	No
22	M	84	Urbano	Ama de casa	-	No
23	V	54	Rural	Ferroviano	Linfoma	No

V: varón; M: mujer; CBP: colangitis biliar primaria.

todos aquellos países en los que se ha estudiado. En los últimos años, ha aumentado su incidencia en nuestro país (3,10,15), si bien la prevalencia permanece estable. Esto se debe probablemente a una mayor consideración y conocimiento de la enfermedad sumado a una mayor disponibilidad para la detección de anti-VHE, lo que explica por qué en nuestro trabajo el diagnóstico de la mayoría de los casos sucedió en la segunda parte del periodo.

Todos los pacientes contaban con IgM anti-VHE o ARN VHE positivo para el diagnóstico. Sin embargo, se ha visto en algunas ocasiones que la conversión de IgG anti-VHE positivo a niveles indetectables durante la fase aguda se asocia fuertemente con la detección de infección aguda por VHE, pudiendo ser el único marcador detectado (16).

En nuestro estudio no se ha analizado el genotipo del VHE, sin embargo, los casos aislados denominados autóctonos hasta ahora en España pertenecen al tipo 3 (3), que infecta tanto a humanos como a animales (4,8,9). La mayor parte de la muestra pertenece al ámbito rural, con mayor contacto con animales domésticos y un elevado consumo semanal de carne porcina de cría propia, siendo el único

factor de riesgo encontrado. Únicamente un caso no fue considerado autóctono al haber realizado el paciente un viaje a China tres meses antes, aunque el periodo de incubación oscila entre 2-10 semanas (3); independientemente, no se disponía del genotipo.

La infección de VHE sobre hepatopatía crónica puede causar una grave descompensación hepática, con encefalopatía y fallo renal, asociada a una mayor morbimortalidad (17). Los dos casos que finalizaron en fallecimiento y trasplante ocurrieron sobre hígados cirróticos de origen enólico y colangitis biliar primaria respectivamente, siendo ambos considerados como “acute-on-chronic liver failure” (18).

La elevada presencia de marcadores de autoinmunidad positivos puede dificultar el diagnóstico, pudiendo ser considerado un epifenómeno secundario a la reacción viral. Se ha comunicado una elevada prevalencia de anticuerpos anti-VHE en pacientes diagnosticados de hepatitis autoinmune (HAI) (19), sin demostrar diferencias significativas en la clínica y evolución frente a los pacientes con HAI que son anti-VHE negativos. Sin embargo, se recomienda descartar la presencia de infección por VHE

Tabla II. Variables analíticas al diagnóstico y evolución

Caso	Ictericia	Bil. (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)	TP (%)	Ac (título)	Ig (mg/dl)	Ingreso	T. resol. (sem)
1	Sí	15,0	141	67	67	ANA 1:160 AMA 1:640	IgG 2.385 IgM 400	Sí	Trasplante
2	Sí	32,8	2.165	2.514	100	-	-	Sí	12
3	No	2,0	2.327	2.434	89	-	-	Sí	4
4	No	1,6	309	166	92	ANA 1:80 TPO 150	IgG 3.612 IgM 160	No	24
5	Sí	5,3	1.655	2.578	98	-	-	No	4
6	Sí	12,9	418	792	100	-	-	No	13
7	Sí	19,9	895	871	60	cANCA 1:320 ANA 1:40	IgG 2067 IgM 606	Sí	13
8	Sí	10,8	1.445	2.677	86	cANCA 1:320	IgG 931 IgM 232	Sí	2
9	Sí	11,6	1.104	1.258	79	-	-	Sí	2
10	Sí	13,8	773	1.948	69	-	-	Sí	10
11	Sí	58,6	3.088	1.841	28	AML 1:640	-	Sí	Exitus
12	No	2,4	481	1.525	82	TPO 306	IgG 1221 IgM 274	No	8
13	No	1,1	224	280	85	-	-	No	24
14	No	0,2	73	68	65	-	-	No	13
15	Sí	18,2	1.801	3.258	77	-	-	No	5
16	No	2,5	1.424	1.115	78	-	-	No	4
17	No	2,9	157	183	98	-	-	No	-
18	Sí	4,4	1.605	2.351	100	TPO > 1.000	IgG 1.069 IgM 178	No	-
19	No	2,0	1.570	2.044	100	pANCA 1:160	IgG 1.129 IgM 110	No	-
20	Sí	9,3	865	1.367	98	ANA 1:80	IgG 774 IgM 132	No	24
21	Sí	21,4	2.554	1.945	79	ANA 1:80	IgG 2.764 IgM 236	No	18
22	Sí	4,3	255	885	100	-	-	No	8
23	No	0,9	130	195	97	-	-	No	13

Bil: bilirrubina; TP: tasa de protombina; Ac: anticuerpos; T. resol: tiempo resolución; sem: semanas. Valores normales: IgG (650-1.300), IgM (70-280), TPO (0-35).

en aquellos pacientes con mala respuesta a tratamiento inmunosupresor.

En nuestra serie, en un caso se sospechó la presencia de una HAI asociada al mantener transaminasas elevadas con normalización de las cifras de bilirrubina tras recibir tratamiento con ribavirina y presentar posterior negativización del ARN-VHE en varias determinaciones. Se aplicaron los criterios simplificados de HAI con una puntuación final de +5 puntos (ANA 1:80, elevación de IgG e histología compatible con infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfocitario, islas de células plasmáticas y necrosis de la placa limitante). Ante la elevada sospecha, a pesar de no

cumplir criterios, se inició tratamiento con esteroides, tras lo cual se observó un descenso inicial de las transaminasas, que repuntaron con la disminución de dosis de corticoides, por lo que se añadió azatioprina. Actualmente continúa con tratamiento inmunosupresor y mantiene cifras normales de transaminasas desde hace más de 12 meses.

Recientemente se ha descrito una asociación entre la aparición de infecciones virales y un consecuente desarrollo de HAI (19). En la actualidad, la patogenia de esta entidad se entiende como la presencia de un sujeto genéticamente predispuesto que es expuesto a un factor medioambiental que desencadena el proceso autoinmu-

ne. Aunque no se existe evidencia clara para todos ellos, parece que la infección por virus Epstein Barr, hepatitis A, hepatitis E o citomegalovirus, entre otros, estaría relacionada.

El principal diagnóstico diferencial a tener en cuenta es la hepatitis de origen medicamentoso. Se ha reportado presencia de infección aguda por VHE en un 10-22% de pacientes con sospecha inicial de DILI (fallo hepático inducido por fármacos, en inglés *drug-induced liver injury*) (20), siendo de un 22% en nuestro trabajo. De modo parecido ha sucedido con los casos de hepatitis aguda de origen no filiado (21).

Los hallazgos patológicos publicados hasta ahora no revelan ningún dato histológico característico que pudiera ayudar en el diagnóstico. Sin embargo, en aquellos casos donde existan dudas etiológicas, sobre todo asociados a presencia de autoanticuerpos u otras enfermedades autoinmunes previas, esos datos puede ser de utilidad. En nuestra serie tres pacientes fueron biopsiados ante la negatividad de los estudios obtenidos en ese momento y ausencia de mejoría clínico-analítica (a la espera de la serología de VHE), y en el último caso para descartar HAI. Ninguna de las biopsias sugirió el diagnóstico final, por lo que creemos conveniente realizar la serología VHE dentro del protocolo de una hepatitis aguda antes de realizar estudio histológico.

Generalmente, se trata de una infección autolimitada, con curación espontánea, aunque algunos casos pueden llegar a precisar tratamiento antiviral, especialmente indicado cuando se sospecha una posible evolución a cronicidad o situaciones agudas graves. El empleo de peg-interferón ha demostrado su eficacia, sin embargo, parece estar relacionado con rechazo en receptores de trasplante, por lo cual la opción terapéutica a seguir parece ser la ribavirina, bien tolerada y cuyo efecto secundario principal es la anemia, que obliga a disminuir su dosis en un 28% de los casos (22,23).

La cronificación por VHE está descrita en pacientes inmunodeprimidos, tales como sujetos trasplantados, en tratamiento quimioterápico o infectados por VIH, entre otros (12,24), aunque recientemente se ha publicado en nuestro país un caso en paciente inmunocompetente con evolución a hepatopatía E crónica y fibrosis III/IV en la biopsia hepática (25). En nuestro trabajo el paciente n° 13 se encontraba en tratamiento inmunosupresor por un trasplante renal desde el año 2000 y el n° 23 estaba en seguimiento por Hematología por un linfoma B difuso en el momento diagnóstico. Sin embargo, en ningún sujeto progresó la infección más de seis meses. No se pudo establecer el tiempo de resolución en tres casos que no acudieron a revisión y/o no realizaron analítica de control. Asimismo, debido al pequeño número de la muestra no podemos valorar si las formas ictericas presentan mejor o peor evolución al no encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos.

La principal limitación de nuestro estudio es que, dado su carácter retrospectivo, no permite evaluar correctamente

los factores epidemiológicos, lo que sumado a la ausencia de genotipo dificulta aclarar la etiología de la infección. Sin embargo, podría establecerse como grupo de riesgo aquellos pacientes en contacto con el medio rural o con antecedente de hepatopatía crónica previa en los que, en ausencia de otro factor sospechoso, podría solicitarse la detección de autoanticuerpos VHE como primer escalón junto con el resto de serologías habituales.

En los próximos años cabe esperar un aumento de esta entidad debido al aumento de emigrantes procedentes de zonas endémicas en nuestro país, así como del turismo a esas regiones y, sobre todo, a la presencia de una zoonosis como origen de casos autóctonos, además de una mayor sospecha clínica y facilidad para su diagnóstico. Por ello, en nuestra opinión, debemos incluir la detección serológica de VHE en el diagnóstico diferencial de todas aquellas hepatitis agudas de causa no aclarada o de posible origen farmacológico antes de plantear estudio histológico. Además, debemos prestar especial atención en aquellas personas más vulnerables a una infección severa como los receptores de trasplante de órgano sólidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Inmunización, vacunas y biológicos. Hepatitis E. [Online, 19 January 2015]. 2015 World Health Organization.
2. Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, et al. Hepatitis E. Virus taxonomy: Eighth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London: Elsevier/Academic Press; 2005. p. 853-7.
3. Riveiro-Barciela M, Rodríguez-Frías F, Buti M. Hepatitis E: dimensión del problema en España. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:719-24. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.03.003
4. Galiana C, Fernández-Barredo S, Pérez-Gracia MT. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) and risk factors in pig workers and blood donors. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:602-7. DOI: 10.1016/j.eimc.2010.01.010
5. Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis* 2010;50:1006-10. DOI: 10.1086/651077
6. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:778-84. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03437.x
7. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: A prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014;384:1766-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61034-5
8. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010;202:825-34. DOI: 10.1086/655898
9. Li TC, Chijiwa K, Sera N, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1958-60. DOI: 10.3201/eid1112.051041
10. Lens S, Mensa L, Gambato M, et al. HEV infection in two referral centers in Spain: Epidemiology and clinical outcomes. *J Clin Virol* 2015;63:76-80. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.12.017
11. Sauleda S, Ong E, Bes M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion* 2015;55:972-9. DOI: 10.1111/trf.12929
12. Mateos-Lindemann ML, Díez-Aguilar M, Galdamez AL, et al. Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. *J Med Virol* 2014;86:71-4. DOI: 10.1002/jmv.23804
13. Ditah I, Ditah F, Devaki P, et al. Current epidemiology of hepatitis E virus infection in the United States: Low seroprevalence in the Natio-

- nal Health and Nutrition Evaluation Survey. *Hepatology* 2014;60:815-22. DOI: 10.1002/hep.27219
14. Fogeda M, Avellón A, Cilla CG, et al. Imported and autochthonous hepatitis E virus strains in Spain. *J Med Virol* 2009;81:1743-9. DOI: 10.1002/jmv.21564
 15. Mateos-Lindemann ML, Díez-Aguilar M, González-Galdamez A, et al. Hepatitis agudas, crónicas y fulminantes por virus de la hepatitis E: 7 años de experiencia (2004-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:595-8. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.03.014
 16. Buti M, Clemente-Casares P, Jardi R, et al. Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E in Spain. *J Hepatol* 2004;41:126-31. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.013
 17. Monga R, Garg S, Tyagi P, et al. Superimposed acute hepatitis E infection in patients with chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:50-2.
 18. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367:1237-44. DOI: 10.1056/NEJMra1204512
 19. Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, et al. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014;21;9:e85330. DOI: 10.1371/journal.pone.0085330
 20. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1429-35. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03504.x
 21. Echevarría JM, Fogeda M, Avellón A. Diagnosis of acute hepatitis E by antibody and molecular testing: A study on 277 suspected cases. *J Clin Virol* 2011;50:69-71. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.09.016
 22. Alric L, Bonnet D, Beynes-Rauzy O, et al. Definitive clearance of a chronic hepatitis E virus infection with ribavirin treatment. *Am J Gastroenterol* 2011;156:2-3. DOI: 10.1038/ajg.2011.158
 23. Peters van Ton AM, Gevers TJ, Drenth JP. Antiviral therapy in chronic hepatitis E: A systematic review. *J Viral Hepat* 2015;22(12):965-73. DOI: 10.1111/jvh.12403
 24. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811-7. DOI: 10.1056/NEJMoa0706992
 25. González Tallón AI, Moreira Vicente V, Mateos Lindemann ML, et al. Hepatitis crónica E en paciente inmunocompetente. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:398-400. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2011.02.011