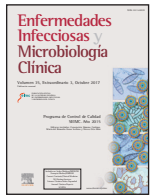




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Hepatitis E: situación actual en España

María Luísa Mateos-Lindemann^{a,*} y María Teresa Pérez-Gracia^b

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^bÁrea de Microbiología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad CEU Cardenal Herrera, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Hepatitis E
Virus de la hepatitis E
Zoonosis virales
Hepatitis agudas

La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) es una enfermedad muy prevalente en países en vías de desarrollo, llegando a causar aproximadamente 3,5 millones de casos sintomáticos y 70.000 muertes anuales, según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud. En países desarrollados, no se conoce aún con exactitud la prevalencia de anticuerpos frente al VHE (anti-IgG-VHE) e incluso en España puede variar desde el 0,6 hasta el 12% en población general según la zona geográfica o la metodología utilizada. La hepatitis E se considera una zoonosis en países desarrollados, pero otras vías de transmisión permanecen desconocidas. Un aspecto interesante de las manifestaciones clínicas es que puede producir desde infecciones asintomáticas hasta fallo hepático fulminante y variadas manifestaciones extrahepáticas. En pacientes trasplantados e inmunodeprimidos en general, el VHE causa hepatitis crónicas en un elevado número de casos. El diagnóstico de laboratorio es fácil de realizar y se basa en estudios serológicos y la detección del ARN-VHE en sangre. El tratamiento con ribavirina da buenos resultados en la mayoría de los casos. En cuanto a la prevención, la vacuna es una buena opción en países endémicos, pero no se ha evaluado en países de baja prevalencia o en pacientes de riesgo como trasplantados hepáticos. En España se han comunicado un número importante y creciente de hepatitis E autóctonas, por lo que es imprescindible conocer las situaciones clínicas en las que se debe sospechar y confirmar su diagnóstico en el laboratorio.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Hepatitis E: current state in Spain

ABSTRACT

Keywords:

Hepatitis E
Hepatitis E virus
Viral zoonoses
Acute hepatitis

Hepatitis E virus (HEV) infection is highly prevalent in developing countries, accounting for approximately 3.5 million asymptomatic infections and 70,000 deaths annually, according to World Health Organization estimations. In developed countries, the prevalence of HEV-IgG antibodies is not fully known, and in Spain it can range from 0.6% to 12% among the general population in different geographical areas. In developed countries, hepatitis E is considered a zoonotic infection, but other routes of transmission remain unknown. An interesting aspect regarding clinical manifestations is that they can vary from asymptomatic infection to fulminant hepatitis and various extrahepatic manifestations. Moreover, HEV can cause chronic hepatitis in a large number of transplanted and immunosuppressed patients. Diagnosis is based on serological studies and detection of viral RNA in blood. Treatment with ribavirin is successful in most cases. The vaccine is a good option to prevent the infection in developing countries, but has not been evaluated in low prevalence countries or in risk groups such as liver transplant patients. In Spain, a large and growing number of autochthonous cases of hepatitis E have been reported. It is therefore essential to determine the clinical scenarios where a diagnosis of hepatitis E must be confirmed in the laboratory.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmateoslindemann@gmail.com (M.L. Mateos-Lindemann).

Introducción

El virus de la hepatitis E (VHE), perteneciente a la familia *Hepeviridae*, es la principal causa de hepatitis viral en los países en vías de desarrollo, originando aproximadamente 20 millones de infecciones y 70.000 muertes al año¹. La vía de transmisión fecal-oral es la más frecuente en áreas endémicas, pero en zonas desarrolladas donde se han comunicado numerosos casos autóctonos en estos últimos años, la hepatitis E (HE) es una zoonosis. Aun así, no es posible establecer la vía de transmisión en la mayoría de los pacientes infectados. Hay todavía muchos puntos oscuros en relación con la epidemiología, pues en algunos países hay una alta prevalencia de anti-IgG-VHE y, sin embargo, una baja incidencia de la enfermedad. La infección puede cursar de manera asintomática, producir hepatitis aguda autolimitada o hepatitis crónica en pacientes inmunodeprimidos. Cada vez se conocen más manifestaciones extrahepáticas de esta infección, especialmente las neurológicas, hasta tal punto de que el 8% de los casos de Guillain-Barré son atribuidos al VHE². El diagnóstico de la HE se basa en el cuadro clínico y, principalmente, en las pruebas de laboratorio para detectar anticuerpos IgG e IgM (anti-IgG-VHE y anti-IgM-VHE). En España, se conoce que el virus circula en aguas residuales y en otros reservorios como cerdos, mariscos, frutas y verduras. La prevalencia de anti-IgG-VHE es del 0,6 al 12% en población general, similar a la de otros países industrializados, pero parece baja en un país donde el consumo de carne de cerdo y productos derivados es importante. En los casos en los que se ha podido aislar la cepa se ha comprobado que pertenece al genotipo 3f, el predominante en la cabaña porcina y también en otros países industrializados^{3,4}. Se han comunicado gran cantidad de casos autóctonos de hepatitis agudas, crónicas en inmunodeprimidos, algún caso aislado en inmunocompetentes e incluso hepatitis fulminantes, en distintas comunidades geográficas de nuestro país⁵⁻⁸, pero desafortunadamente la HE aún no ocupa el lugar que le corresponde en el diagnóstico diferencial de los cuadros hepáticos y no se demandan las pruebas de laboratorio necesarias para conocer la incidencia real. Asimismo, se necesitan estudios epidemiológicos para esclarecer la verdadera incidencia de esta infección y algunos mecanismos de transmisión que aún permanecen desconocidos. En esta revisión se abordan los avances en diferentes aspectos de la infección por el VHE, haciendo especial referencia a la situación epidemiológica de España.

Virología

El VHE presenta un tamaño entre 32 y 34 nm, es desnudo y con simetría helicoidal. Posee una densidad de flotación en CsCl entre 1,39 y 1,40 g/ml, y un coeficiente de sedimentación de 183S⁹. El genoma del VHE tiene una longitud que varía entre 6,6 y 7,3 kb y se compone de una única hebra de ARN de polaridad positiva con 3 regiones de lectura abierta (ORF, *open reading fragments*): ORF1, ORF2 y ORF3¹⁰. El ORF1 es la zona más extensa (5 kb) y la que posee mayor heterogeneidad entre los diferentes aislados. Se localiza en la región 5' y codifica una poliproteína de aproximadamente 1.693 aminoácidos, que posteriormente dará lugar a las proteínas no estructurales involucradas en la replicación y en el procesamiento de las proteínas virales. El ORF2 está localizado en la región 3', presenta una longitud de unas 2 kb y codifica la principal proteína estructural que da lugar a la cápside viral. El ORF3 (369 pb) es la región más pequeña, y se solapa parcialmente con el ORF1 y el ORF2. Codifica una fosfoproteína que modula la actividad celular¹¹. El ARN también contiene regiones que no se traducen (UTR) en los extremos 3' y 5'. Recientemente se ha identificado otra región, denominada ORF4, a partir de un aislado de VHE perteneciente al genotipo 1, que intervendría en la replicación viral¹².

Clasificación

Existe una gran diversidad entre los diferentes aislados del VHE, aunque solo se ha identificado un serotipo¹³. Se han propuesto varias clasificaciones del VHE en genotipos y subtipos^{14,15}. En julio de 2014, el Comité Internacional de Virología Taxonómica¹⁶, reunido en Montreal, Canadá, clasificó el VHE en la familia *Hepeviridae* (tabla 1). Esta familia esta dividida en 2 géneros, el género *Orthohepevirus*, que incluye todas las cepas de VHE aisladas en mamíferos y aves, y el género *Piscihepevirus*, en el que solamente existe una cepa VHE, aislada en la trucha degollada. Dentro del género *Orthohepevirus* hay varias especies: *Orthohepevirus A*, en el que se incluyen aislados en humano, cerdo, jabalí, ciervo, mangosta, rata, conejo y camello; *Orthohepevirus B*, en el que están los aislados VHE en aves; *Orthohepevirus C*, detectados en la rata bandicota índica, la musaraña almizcle asiática, el hurón y el visón, y *Orthohepevirus D*, en el que estarían clasificados los aislados en murciélago. Dentro de la especie *Orthohepevirus A*, existen en la actualidad 5 genotipos descritos que infectan al hombre (G1, G2, G3, G4 y G7) y 2

Tabla 1
Clasificación de la familia *Hepeviridae*

Familia	Género	Especies	Genotipo	Origen	
<i>Hepeviridae</i>	<i>Orthohepevirus</i>	<i>Orthohepevirus A</i>	1	Humano	
			2	Humano	
			3	Humano, animal (cerdo, mangosta, conejo, ciervo, rata)	
			4	Humano, animal (cerdo)	
			5	Animal (jabalí)	
			6	Animal (jabalí)	
			7	Animal (camello), humano	
		<i>Orthohepevirus B</i>	-	Animal (aviar)	
		<i>Orthohepevirus C</i>	C1	Animal (rata bandicota, musaraña almizcle)	
			C2	Animal (hurón, visón)	
		<i>Orthohepevirus D</i>	-	Animal (murciélago)	
		<i>Piscihepevirus</i>	<i>Piscihepevirus A</i>	-	Animal (trucha degollada)

genotipos que afectan solamente a animales (G5 y G6)³. El género *Orthohepevirus* C incluye dos genotipos, el C1, en el que se incluyen los aislados en la rata bandicota india y en la musaraña almizcle asiática, y el C2, encontrado en el hurón y el visón¹⁷.

El G1 incluye la cepa humana Birmania (prototipo) y cepas de Asia, Oriente Medio y el norte de África. El G2 consiste en una cepa humana de México (prototipo) y varias cepas aisladas en África. El G3 comprende cepas humanas y animales de Estados Unidos, Europa, Argentina, Canadá, Nueva Zelanda y Asia. El G4 incluye cepas humanas y animales identificados en Asia y Europa¹⁸. El G7 se ha aislado en camellos. Recientemente, el G7 también se ha encontrado en un paciente trasplantado hepático de Oriente Medio, que había consumido carne y leche de camello¹⁹. Estos datos apoyan la naturaleza zoonótica del G3, G4 y G7.

La cepa de VHE encontrada en la trucha degollada se ha clasificado en un género diferente, denominado *Piscihepevirus* A. Este aislado posee la misma disposición genómica que se observa en todos los aislados de la familia *Hepeviridae*, aunque existen diferencias en la secuencia de aminoácidos. Estas similitudes varían según los ORF comparados en las cepas VHE detectadas en aves, ratas y mamíferos, siendo del 42 al 49% en el ORF1, del 42 al 55% en el ORF2 y del 20 al 29% en el ORF3¹⁶.

Epidemiología

La infección por VHE se encuentra distribuida en todo el mundo, siendo Asia oriental y meridional las zonas que tienen las tasas más altas de prevalencia²⁰. Diferentes estudios han demostrado que el VHE se ha extendido a nivel mundial²¹. En la tabla 2^{4-6,34,45,69-77} se muestra la prevalencia de anticuerpos frente al VHE detectada en diversos estudios realizados en España. Los genotipos encontrados

varían dependiendo de la región geográfica. Así, el G1 (Asia central y del sur y África del norte) y el G2 (África occidental y México) son predominantes en los países en desarrollo, mientras que el G3 se encuentra sobre todo en el continente americano y Europa, y el G4 es más común en China.

Independientemente de la distribución global, la mayoría de los casos de esta enfermedad se produce en los países menos desarrollados. Así, la OMS reconoce que la HE es un importante problema de salud pública, produciéndose aproximadamente 20 millones de infecciones por hepatitis E cada año, que causan más de 3,3 millones de casos de hepatitis aguda y 70.000 muertes¹.

Formas de presentación (epidémica frente a esporádica)

La infección VHE tiene 2 formas de presentación: epidémica y/o esporádica. La forma epidémica se produce en países en vías de desarrollo y se debe, principalmente, al consumo de agua contaminada con material fecal²², tras desastres naturales o bien por hacinamiento de personas en campos para desplazados. Cuando se produce una epidemia de HE, aproximadamente entre el 1 y el 15% de la población se ve afectada, y afecta en mayor medida al sexo masculino²³. La infección por VHE está considerada como endémica en la India, Asia central, África y México. Según los Centers for Disease Control, la India es uno de los países donde el VHE es el responsable del 40% de las hepatitis agudas virales. De hecho, la primera epidemia asociada a este virus ocurrió en Nueva Delhi en 1955²⁴, y una de las más recientes se ha producido en 2014 en Biratnagar, Nepal²⁵.

En los países industrializados, la enfermedad se presenta de forma esporádica. En la mayoría de los casos se atribuía a pacientes que habían viajado a zonas endémicas²⁶⁻²⁸ o bien a casos importados por inmigrantes. Sin embargo, en los últimos años se han descrito nume-

Tabla 2
Prevalencia de virus de la hepatitis E (VHE) detectada en España

Población	Número de muestras	Prevalencia VHE			Referencia
		IgG (%)	IgM (%)	ARN (%)	
Hepatitis aguda (Cádiz)	336	8,92	7,73	2,7	71
Hepatitis aguda (Cataluña)	392	6	-	2,5	5
Hepatitis aguda (Zaragoza)	370	-	7,3	-	6
Pacientes VIH (Córdoba)	894	21,4	9,8	0,5	72
Pacientes VIH (Cataluña)	238	9	-	1,2	73
Pacientes VIH (Madrid)	448	10,4	-	-	69, 70
Pacientes VIH (Móstoles)	200	12,5	-	-	4
Pacientes VHC (Móstoles)	200	40	-	-	4
Pacientes VIH/VHC (Móstoles)	894	21,4	-	0,5	4
Donantes (Móstoles)	200	12	-	-	4
Donantes (Valencia)	99	4	-	-	34
Donantes (Cataluña)	9.998	19,96	-	0,003	45
General (Cataluña)	1.280	7,3	-	-	74
Embarazadas (Madrid)	1.040	3,6	0,67	0	75
Pacientes hemodializados (Madrid)	63	6,3	-	-	76
Inmigrantes subsaharianos (Madrid)	90	5,5	-	-	77
Personas en contacto con ganado porcino (Valencia)	113	18,6	0	0	34

Ig: inmunoglobulina; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

rosos casos autóctonos de HE. En este sentido, hay que indicar que los G3 y G4 son los responsables de estos casos autóctonos en países donde esta enfermedad no es endémica, como España, Estados Unidos y Japón, entre otros²⁹. En estos países, debido a sus buenas condiciones higienicosanitarias, la vía de transmisión no sería el agua contaminada, sino que la más probable sería el contacto con animales, sobre todo el ganado porcino, que actúan como reservorio de este virus³⁰.

Vías de transmisión

En cuanto a las vías de transmisión, existen remarcables diferencias según el área geográfica, al igual que ocurre con la distribución de los genotipos del VHE (fig. 1).

La principal vía de transmisión en países en vías de desarrollo es la fecal-oral, ya que estos países tienen deficientes condiciones higiénicas, lo que incrementa la contaminación de los alimentos y, especialmente, del agua potable²⁹. En general, la contaminación ocurre tras lluvias torrenciales, inundaciones o desastres naturales, cuando el agua de consumo se mezcla con aguas residuales de humanos y animales. Esta es la ruta de transmisión principal para los G1 y G2, que solo se transmiten entre personas.

Otras vías de transmisión de humano a humano incluyen la transmisión sexual³¹ y la transmisión vertical in útero^{32,33}. 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 embarazo. En uno de estos estudios, se observó que se producían más nacimientos prematuros y un aumento de la mortalidad prenatal en el grupo de mujeres embarazadas infectadas con el VHE³³. En cuanto a la transmisión sexual, no es una ruta muy común, sin embargo, los varones homosexuales muestran una mayor prevalencia de anticuerpos VHE (20%) que la población general, lo que demuestra que esta vía puede ser viable³¹.

En los países industrializados, la HE se identifica como una enfermedad zoonótica, siendo el cerdo el reservorio principal. En estos países, la infección se puede adquirir de 2 maneras diferentes, por contacto directo con animales infectados (veterinarios y manipuladores) o bien por la ingestión de alimentos que han estado en contacto con animales infectados o heces. En este sentido, veterinarios,

personas en contacto con ganado porcino y trabajadores de mataderos han demostrado una alta prevalencia de anti-VHE^{34,35}. La infección a través del consumo de carne cruda o poco cocinada también es común en Europa y Estados Unidos, hasta el punto que algunos estudios epidemiológicos han identificado el consumo de carne de caza y porcina como un factor de riesgo para la infección por VHE^{36,37}. Asimismo es importante resaltar que los purines del ganado porcino también podrían contaminar los cultivos, así como el agua de mar. En este sentido, hay que resaltar que el consumo de marisco crudo también podría dar lugar a infección por VHE³⁸. Así, está documentado un brote de HE por consumo de marisco que tuvo lugar en 2008 durante un crucero³⁹. El concepto de HE como enfermedad transmitida por los alimentos es particularmente importante en Europa occidental, donde la cadena alimentaria es la principal fuente de infección. En España, también se ha comunicado la transmisión de este virus a un paciente a través del consumo de carne de cerdo⁴⁰.

La concienciación sobre el VHE transmitido por transfusión está aumentando exponencialmente a medida que se van identificando más casos, tanto en países industrializados como en desarrollo. La primera HE confirmada por transfusión sanguínea en un país desarrollado tuvo lugar en 2002 en Hokkaido, Japón, cuando un grupo de investigadores mostró una secuencia idéntica del VHE G4 en un donante de sangre y un paciente que había recibido esa transfusión durante una cirugía cardíaca⁴¹. Después de la identificación de otros casos con las mismas características, en Japón se empezó a realizar el cribado para el ARN-VHE de donantes de sangre que tenían valores elevados de ALT (alanina transaminasa). En Reino Unido⁴² y Francia⁴³, en 2006 y 2007, se registraron los primeros casos europeos de infecciones por VHE postransfusión. En España, recientemente se ha publicado un caso de HE aguda en un individuo inmunocompetente debido a una transfusión sanguínea⁴⁴. En otro estudio, realizado en Cataluña, en 10.000 muestras de donantes sanguíneos se detectó que 1 de cada 3.333 donaciones era ARN-VHE positivo en el momento de la donación⁴⁵ (tabla 3)⁷⁸⁻⁹⁶. Todos estos estudios muestran que cualquier producto sanguíneo (glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado, etc.) puede transmitir el VHE, sin embargo, la carga viral requerida para producir la enfermedad, hasta el momento, es incierta⁴⁶. Y debido a esta evidencia, en algunos países, como por ejemplo Irlanda, se ha introducido en enero de 2016 el cribado VHE universal

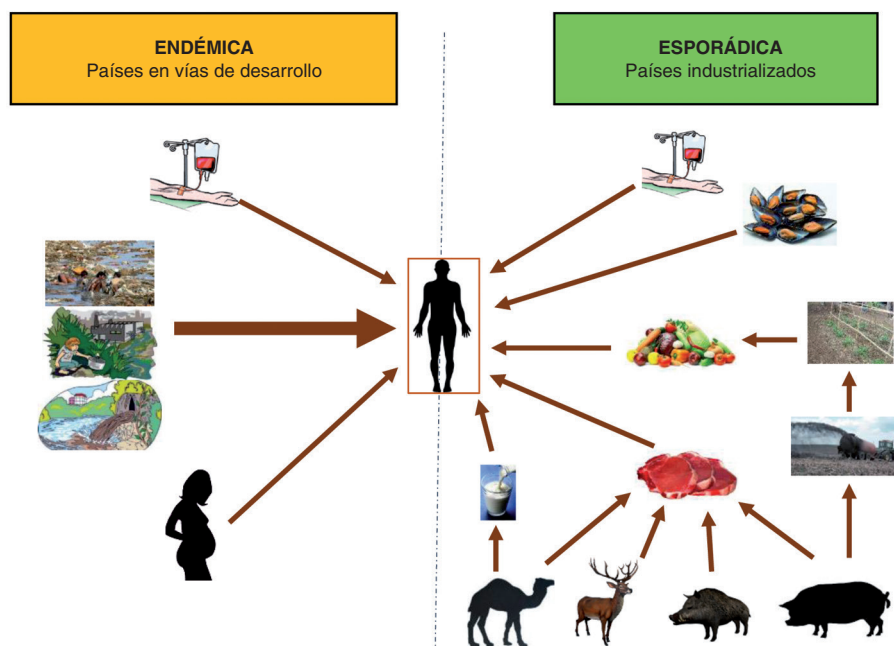


Figura 1. Vías de transmisión del virus de la hepatitis E.

Tabla 3
Tasas de viremia en donantes sanguíneos en diferentes países

Año del estudio	País	Tasa de ARN-VHE positivo en donantes sanguíneos	Referencia
2000	India	1:27	78
2004		1:67	79
2014	Países bajos	1:611	80
2013-2014		1:762	81
2013		1:1.761	82
2013		1:2.671	83
2012-2013		1:2.742	80
2014	Alemania	1:671	84
2012		1:1.240	85
2012		1:4.525	86
2007	Japón	1:745	87
2004		1:1.781	88
2005-2015		1:6.173	89
2004-2014		1:15.075	89
2013	China	1:1.790	90
2014	Francia	1:2.218	91
2015	Dinamarca	1:2.331	92
2015	Inglaterra	1:2.848	93
2013	España	1:3.333	45
2013-2014	Irlanda	1:4.997	94
2015	Austria	1:8.416	95
2012	Suecia	1:7.986	86
2015	EE. UU.	1:9.500	96
2013	Escocia	1:14.520	97

VHE: virus de la hepatitis E.

de donantes, y en Inglaterra, en marzo de este mismo año, el cribado VHE selectivo, es decir, solo en los productos sanguíneos destinados a grupos de "alto riesgo", como los inmunosuprimidos⁴⁷.

Manifestaciones clínicas

En general, no hay ningún signo clínico que diferencie la HE aguda de otras hepatitis virales e incluso de hepatitis autoinmunes, por medicamentos o cualquier otra etiología. Únicamente, hay que señalar la alta tasa de mortalidad en embarazadas en los países en vías de desarrollo, y que la hepatitis crónica y las manifestaciones extrahepáticas se han comunicado casi exclusivamente en países desarrollados⁴⁶.

Hepatitis aguda

Generalmente es autolimitada, dura aproximadamente 6-7 semanas y los síntomas son similares a otras hepatitis agudas virales. La ictericia es el signo predominante, aparece en el 40% de los casos y puede durar hasta 4 semanas. Otros síntomas frecuentes son mialgias, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal y articular.

En los países desarrollados, es mucho más frecuente en varones que en mujeres y la edad media de los pacientes es aproximadamente de 65 años, a diferencia de lo que ocurre en las zonas en vías de desarrollo, en donde la población adulta joven es la más afectada. Se desconocen las causas, pero se cree que están relacionadas con el mecanismo de adquisición³.

Hay que resaltar que muchas hepatitis diagnosticadas como autoinmunes y por medicamentos son en realidad HE agudas, en las que no se ha sospechado el diagnóstico correcto y se hace retrospectivamente al estudiar los marcadores anti-IgG-VHE y anti-IgM-VHE⁴⁸.

Hepatitis crónica

La principal característica de la hepatitis crónica E es la persistencia del ARN-VHE o del anti-IgM-VHE en sangre más de 6 meses, aunque en la práctica se considera que, si estos marcadores no han desaparecido a los 3 meses, la infección tiene muchas probabilidades de cronificar⁴⁹.

En todos los casos de hepatitis crónica en los que se ha aislado el VHE se ha comprobado que está causada por el G3, excepto en un paciente en China, en el que se detectó G4. No se ha encontrado ningún caso de infección por G1 o G2^{50,51}.

La hepatitis crónica E se observa principalmente en trasplantados hepáticos y renales, pacientes infectados por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), pacientes hematológicos que reciben quimioterapia y, en general, en todos los individuos inmunodeprimidos. Últimamente se están observando casos en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con fármacos inmunosupresores como los inhibidores de factor tumoral⁵². No hay que olvidar que excepcionalmente puede aparecer hepatitis crónica en inmunocompetentes, pero únicamente se han comunicado 2 casos, uno de ellos en nuestro país^{53,54}.

Hepatitis crónica en trasplantados

El primer estudio publicado de hepatitis crónica en trasplantados de hígado y riñón fue en el año 2008⁵⁵ y desde entonces se han comunicado muchos más casos, recientemente también en España⁵. La característica más importante es la alta tasa de cronicidad, aproximadamente del 60%, y la rápida evolución a fibrosis o cirrosis, por lo que se requiere un diagnóstico y tratamiento precoces. Se comienza con una disminución de la inmunosupresión y, si es necesario, se instaura un tratamiento con ribavirina.

También se ha observado una hepatitis crónica E en un niño trasplantado hepático, pero es el único caso documentado⁵⁶ hasta este momento.

Hepatitis crónica en pacientes con hepatopatía previa

Los pacientes con hepatopatía previa como esteatosis o fibrosis por alcohol tienen síntomas similares a una hepatitis aguda, pero rápidamente desembocan en descompensación hepática y encefalopatía (*acute on chronic hepatic failure*), con una mortalidad elevada cercana al 70%. En estos casos, el VHE se podría considerar como oportunista provocando un fallo hepático agudo. Se cree que es debido a una respuesta inmunológica más severa a la infección por VHE³.

Manifestaciones extrahepáticas

Se han descrito varias manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección por el VHE, principalmente hematológicas y neurológicas. Entre estas últimas destacan la parálisis de Bell, la meningoencefalitis, las polirradiculopatías y, sobre todo, el síndrome de Guillain-Barré. Últimamente se ha publicado un estudio en el que se concluye que el 8% de estos pacientes tienen o han tenido recientemente una infección aguda por el VHE². En cuanto a las manifestaciones hematológicas aparecen varias semanas o varios meses después de la infección y cursan como trombocitopenia, anemia hemolítica o púrpura de Henoch-Schoenlein. Recientemente se ha descrito en España el primer caso de agranulocitosis asociada al VHE G3⁵.

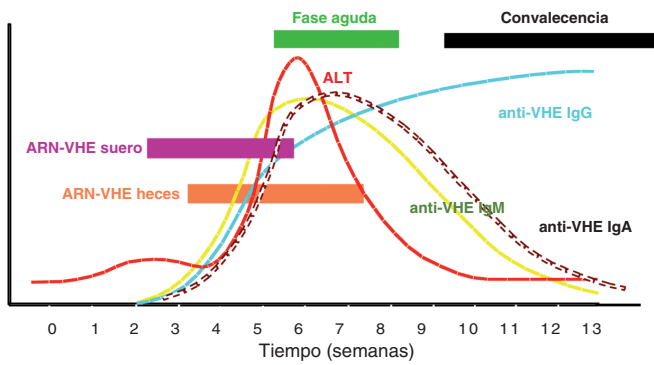


Figura 2. Evolución de la infección por el virus de la hepatitis E (VHE). ALT: alanina transaminasa; Ig: inmunoglobulina.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de la HE se basa principalmente en la detección de anticuerpos frente al virus (anti-IgG-VHE y anti-IgM-VHE) por métodos inmunoenzimáticos (ELISA) y la detección del ARN (ARN-VHE) mediante reverso transcripción-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) en los casos en que está indicado.

En la infección aguda, los anticuerpos anti-IgM-VHE preceden a los anti-IgG-VHE, se encuentran al inicio de la sintomatología clínica y desaparecen a los 4-5 meses⁵⁷ (fig. 2). Varios estudios confirman que los tests disponibles comercialmente tienen diferencias importantes en cuanto a sensibilidad y especificidad, lo que da lugar a resultados discordantes^{58,59}. Sin embargo, estas pruebas son lo suficientemente sensibles, entre el 90 y el 97%^{60,61}, como para utilizarlos de primera línea en el diagnóstico de infección aguda incluso en enfermos inmunodeprimidos⁶². Sin embargo, hay que recordar que en estos últimos es imprescindible realizar la detección del ARN-VHE en caso de ausencia de anticuerpos anti-IgM-VHE en sangre.

Un problema importante es la reacción cruzada con otros virus, especialmente con citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, por lo que conviene descartar infecciones agudas por estos virus⁶³.

Los anticuerpos anti-IgG-VHE aparecen después de los anti-IgM-VHE y su título aumenta hasta la fase de convalecencia, pudiendo permanecer detectables hasta 14 años⁶⁴ después de la infección. Su presencia indica infección por VHE, pero no implica que sea aguda a no ser que se evidencie una seroconversión de anti-IgG-VHE con una muestra de sangre previa.

El ARN-VHE se encuentra en sangre en todos los pacientes en las primeras 2 semanas después del inicio de los síntomas y puede permanecer detectable hasta 16 semanas⁶⁵. Aparece en heces 2 semanas antes de las manifestaciones clínicas y en sangre unos días después, pudiendo persistir hasta 4-6 semanas. La sensibilidad y reproducibilidad de las técnicas disponibles, la mayoría caseras, varía mucho. En este momento no hay ninguna técnica, comercial o casera aprobada por la Food and Drug Administration⁶⁶. Por esto, la OMS ha desarrollado un estándar internacional con un valor de 250.000 UI/ml y ha elegido el G3 por ser el más extendido y el que origina las hepatitis crónicas en países desarrollados⁶⁷. En esta variabilidad en los resultados, unido a que los valores de ARN-VHE en sangre son bajos e incluso ya indetectables cuando el paciente busca atención médica, se admite que un resultado negativo no descarta la infección por VHE⁹. A pesar de esto, la RT-PCR para detectar el ARN-VHE es una técnica imprescindible para identificar una infección activa, confirmar los resultados serológicos y monitorizar el tratamiento. Además, hay que tener en cuenta que en todos los pacientes inmunodeprimidos siempre se debe realizar la detección del ARN-VHE. En unos casos confirmará el diagnóstico, en otros sirve para identificar una hepatitis aguda que se cronifica o bien para monitorizar el tratamiento, si es necesario.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de hepatitis aguda E no ofrece problemas. En la figura 3 se propone un sencillo algoritmo diagnóstico de HE en países de baja prevalencia.

Tratamiento

En general, la HE aguda solo requiere tratamiento sintomático y hay escaso número de casos comunicados en la literatura que hayan requerido la administración de antivirales. Sin embargo, es imprescindible comenzar el tratamiento lo antes posible en el caso de hepatitis crónica. El antiviral de elección, además de disminuir la in-

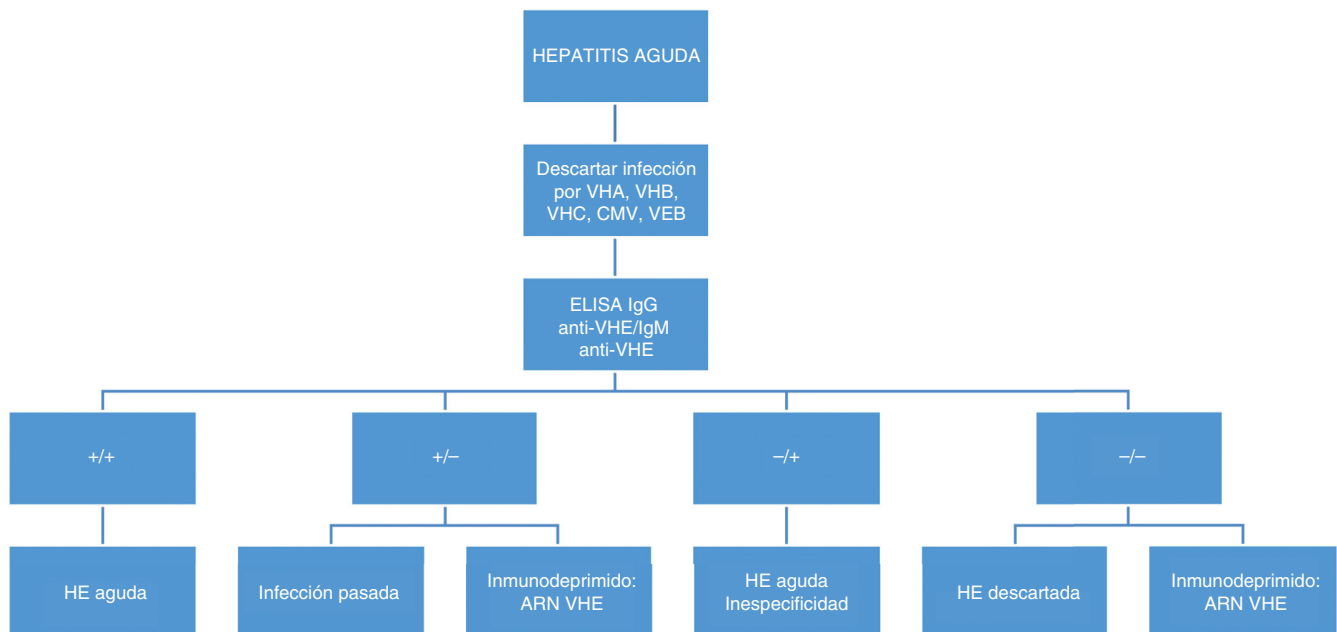


Figura 3. Algoritmo diagnóstico propuesto para hepatitis E (HE) aguda en países de baja prevalencia. CMV: citomegalovirus; IgG: inmunoglobulina G; VEB: virus de Epstein-Barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 4

Cuadros clínicos en los que se debe sospechar hepatitis E (pedir IgG anti-VHE, IgM anti-VHE y/o ARN-VHE)

Hepatitis aguda con marcadores para HA, HB y HC negativos
Hepatitis agudas con factor de riesgo (animales, comidas exóticas, viajes a zona endémica, etc.), independientemente de tener otros marcadores virales positivos
Fallo hepático o descompensación en hepatopatía crónica
Hepatitis tóxica por medicamentos o alcohol
Hepatitis autoinmune
Hepatopatía crónica en inmunodeprimidos

HA: hepatitis A; HB: hepatitis B; HC: hepatitis C; VHE: virus de la hepatitis E.

munosupresión en lo posible, es la ribavirina, alcanzándose tasas de respuesta cercanas al 85%. No hay acuerdo en cuanto a la duración del tratamiento, que puede variar entre 4 y 12 semanas, y a la dosis del antiviral a administrar^{3,68}.

Conclusiones

Está comprobado que el VHE circula en España en aguas residuales, se ha aislado de alimentos y debe tener reservorios aún desconocidos, puesto que en la mayoría de los casos autóctonos no se identifica ningún factor de riesgo. En estos últimos años se han comunicado en España un número elevado de casos autóctonos de HE agudas, crónicas en inmunodeprimidos, y algún caso aislado en inmunocompetentes, fulminantes, e incluso alguna infección extrahepática grave. La prevalencia es más baja que en otros países europeos. A pesar del número de casos comunicados, la incidencia no parece muy alta, aunque no hay cifras oficiales. La incidencia de HE crónicas en pacientes trasplantados hepáticos es también muy baja. Esto llama la atención en un país donde la cabaña porcina es muy abundante y también un consumo de carne de cerdo mayor que en otros países industrializados. Esta situación epidemiológica tan favorable en este momento en España puede no ser reflejo de la situación real debido a falta de información sobre esta enfermedad, y podría cambiar en los próximos años.

Las cepas del VHE que se han aislado en España, tanto de pacientes como de aguas residuales o de otros reservorios, pertenecen al G3 y la mayoría al subtipo 3f. Este genotipo es el que se encuentra en la cabaña porcina en nuestro país y el que ha originado todas las hepatitis crónicas y fulminantes comunicadas hasta este momento.

A pesar de haberse comunicado 1 caso de hepatitis aguda E por transfusión de hemáties, la situación epidemiológica actual y la baja incidencia de infección por VHE no justifica en este momento el cribado de esta infección en donantes de sangre en España. Los datos de viremia en donantes de sangre en otros países industrializados también lo desaconsejan. Sin embargo, es imprescindible llamar la atención sobre la existencia de casos autóctonos y de la necesidad de descartar la infección en pacientes inmunodeprimidos. La tabla 4 muestra las situaciones clínicas en las que se debe sospechar infección por VHE. Por lo tanto, los laboratorios de microbiología deben disponer de los métodos ELISA adecuados para la detección de anticuerpos frente al VHE y de la técnica RT-PCR para detección del ARN-VHE, con el fin de facilitar un diagnóstico rápido, principalmente en los casos graves y en pacientes inmunodeprimidos, para instaurar el tratamiento con ribavirina lo antes posible, antiviral que se ha mostrado eficaz en la mayoría de las ocasiones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- World Health Organization (WHO). Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Wkly Epidemiol Rep.* 2015;90:185-200.
- Stevens O, Caléis KG, Poesen K, Saegeman V, Van Damme P. Diagnostic Challenges and Clinical Characteristics of Hepatitis E Virus-Associated Guillain-Barre Syndrome. *JAMA Neurol.* 2017;74:26-33.
- Pérez-Gracia MT, Suay-García B, García M, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: latest developments in knowledge. *Future Microbiol.* 2016;11:789-808.
- López-Fabal MF, Gómez-Garcés JL. Seroprevalencia del virus de la hepatitis E en pacientes con hepatitis C y/o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28:314-6.
- Lens S, Mensa L, Gambato M, Gonzalez P, Torras X, Soriano J, et al. HEV infection in two referral centres in Spain, epidemiology and clinical outcomes. *J Clin Virol.* 2015;63:76-80.
- Benito R, Bueno J, Cebollada R, Algarate S. Infecciones por virus de la hepatitis E en Zaragoza (2011-2015). *Med Clin (Barc).* 2016;146:512-4.
- Mateos Lindemann ML, Diez Aguilar M, González Galdamez A, Graus Morales J, Moreno Zamora A, Pérez Gracia MT. Hepatitis agudas, crónicas y fulminantes por virus de hepatitis E: siete años de experiencia (2004-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:595-8.
- Mora Soler AM, Velasco-Guardado A, Martín Arribas MI, Acosta Materan R, Revilla Morato S, Pérez Coret D, et al. Hepatitis crónica por virus de la hepatitis E tratada con ribavirina. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39:597-8.
- Li TC, Yamakawa Y, Suzuki K, Tatsumi M, Razak MA, Uchida T, et al. Expression and self-assembly of empty virus-like particles of hepatitis E virus. *J Virol.* 1997;71:7207-13.
- Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology.* 1991;185:120-31.
- Parvez MK, Al-Dosari MS. Evidence of MAPK-JNK1/2 activation by hepatitis E virus ORF3 protein in cultured hepatoma cells. *Cytotechnology.* 2015;67:545-50.
- Nair VP, Anang S, Subramani C, Madhvi A, Bakshi K, Srivastava A, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Induced Synthesis of a Novel Viral Factor Mediates Efficient Replication of Genotype-1 Hepatitis E Virus. *PLoS Pathog.* 2016;12:e1005521.
- Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol.* 2001;2:282-92.
- Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol.* 2006;16:5-36.
- Smith DB, Simmonds P, International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol.* 2014;95:2223-32.
- Smith DB, Purdy MA, Simmonds P. Genetic variability and the classification of hepatitis E virus. *J Virol.* 2013;87:4161-9.
- Guan D, Li W, Su J, Cao J. Asian musk shrew as a reservoir of rat hepatitis E virus, China. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1341-3.
- Pérez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: an emerging disease. *Infect Genet Evol.* 2014;22:40-59.
- Lee GH, Tan BH, Teo EC, Lim SG, Dan YY, Wee A, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology.* 2016;150:355-7.
- Jia Z, Yi Y, Liu J, Cao J, Zhang Y, Tian R, et al. Epidemiology of Hepatitis E Virus in China: Results from the Third National Viral Hepatitis Prevalence Survey. *PLoS One.* 2014;9:e110837.
- Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Current Knowledge on Hepatitis E. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:117-26.
- Balayan MS, Andjapardize AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in Non-A, Non-B hepatitis transmitted via faecal-oral route. *Intervirology.* 1983;20:23-31.
- Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK. Hepatitis E: the current scenario. *Int J Infect Dis.* 2013;17:228-33.
- Kmush B, Wierzbica T, Krain L, Nelson K, Labrique AB. Epidemiology of hepatitis E in low- and middle-income countries of Asia and Africa. *Semin Liver Dis.* 2013;33:15-29.
- ProMED-ESP [consultado 11-2016]. Disponible en: www.promedmail.org/es
- Dawson GJ, Mushahwar IK, Chau KH, Gitnick GL. Detection of long-lasting antibody to hepatitis E virus in a US traveller to Pakistan. *Lancet.* 1992;240:426-7.
- Chapman BA, Burt MJ, Wilkinson ID, Schousboe MI. Community acquired viral hepatitis in New Zealand: a case of sporadic hepatitis E virus infection. *Aust NZ J Med.* 1993;23:722-3.
- Fletcher J. A traveller returning from Nepal with hepatitis E. *Med J Aust.* 1993;159:63.
- Acharya SK, Panda SK. Hepatitis E: water, water everywhere - now a global disease. *J Hepatol.* 2011;54:9-11.
- García M, Fernández-Barredo S, Pérez-Gracia MT. Detection of hepatitis E virus (HEV) through the different stages of pig manure composting plants. *Microb Biotechnol.* 2013;7:26-31.
- Psychogiou M, Tzala E, Boletis J, Zakopoulou N, Loutradi A, Maliori M, et al. Hepatitis E virus infection in individuals at high risk of transmission of non-A, non-B hepatitis and sexually transmitted diseases. *Scand J Infect Dis.* 1996;28:443-5.
- Khuroo MS, Kamili S. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat.* 2009;16:519-23.
- Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet.* 1995;345:1025-6.

34. 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.
35. Pérez-Gracia MT, Mateos ML, Galiana C, Fernández-Barredo S, García A, Gómez MT, et al. Autochthonous hepatitis E infection in a slaughterhouse worker. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:893-96.
36. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:2309-23.
37. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis.* 2008;198:1732-41.
38. Mesquita JR, Oliveira D, Rivadulla E, Abreu-Silva J, Varela MF, Romalde JL, et al. Hepatitis E virus genotype 3 in mussels (*Mytilus galloprovincialis*), Spain. *Food Microbiol.* 2016;58:13-5.
39. Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1738-44.
40. Riveiro-Barciela M, Mínguez B, Gironés R, Rodríguez-Frías F, Quer J, Buti M. Phylogenetic demonstration of hepatitis E infection transmitted by pork meat ingestion. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:165-8.
41. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion.* 2004;44:934-40.
42. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med.* 2006;16:79-83.
43. Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:648-9.
44. Riveiro-Barciela M, Sauleda S, Quer J, Salvador F, Gregori J, Pirón M, et al. Red blood cell transfusion-transmitted acute hepatitis E in an immunocompetent subject in Europe: a case report. *Transfusion.* 2017;57:244-7.
45. Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki 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.
46. Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Geron S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med.* 2014;4:45-9.
47. Dalton HR, Seghatchian J. Hepatitis E virus: Emerging from the shadows in developed countries. *Transfus Apher Sci.* 2016;55:271-4.
48. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2011;41:1665-72.
49. Kamar N, Rostainf L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant.* 2013;13:1935-6.
50. Kamar N, Rostainf L, Izopet J. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy. *Semin Liver Dis.* 2013;33:62-70.
51. Geng Y, Zhang H, Huang W, Geng K, Li Z. Persistent hepatitis E virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *Hepat Mon.* 2014;14:e15618.
52. Behrebdt P, Luth S, Dammermann W, Drave W, Brown RJ, Todt RJ, et al. Exacerbation of hepatitis E virus infection during anti-TNF alfa treatment. *Joint Bone Spine.* 2017;84:217-9.
53. González-Tallón AI, Moreira Vicente V, Mateos Lindemann ML. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:398-400.
54. Grewal P, Kamili S, Moramed D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. *Hepatology.* 2008;17:343-7.
55. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Quezzani L, Peron JM, Guitard J. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N England J Med.* 2008;358:811-7.
56. Halac U, Beland K, Lapierre P, Patey N, Ward P, Brassard HJ, et al. Chronic hepatitis E infection in children with liver transplantation. *Gut.* 2012;61:597-603.
57. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011;161:84-92.
58. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R. Serological cross-reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *J Med Virol.* 2014;86:478-83.
59. Wu WC, Su CW, Yang JY, Lin SF, Chen JY, Wu JC. Application of serologic assays for diagnosis acute hepatitis E in national surveillance of a nonendemic area. *J Med Virol.* 2014;86:720-8.
60. Legrand-Abravanel F, Thevenet I, Mansuy JM, Saune K, Visch F, Peron JM, et al. Good performance of immunoglobulin M assays in diagnosing genotype 3 hepatitis E virus infections. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16:772-4.
61. Drobeniuc J, Meng K, Reuter G, Green-Montfort T, Khudyakova N, Dimitrova Z, et al. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation or performances. *Clin Infect Dis.* 2010;51:24-7.
62. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedouge M, Peron JM, Alric L, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol.* 2013;58:624-8.
63. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R. Serological cross-reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *J Med Virol.* 2014;86:478-83.
64. Dawson GJ, Mushahwar IK, Chau KH, Gnitnick GL. Detection of long-lasting antibody to hepatitis E virus in a US traveller to Pakistan. *Lancet.* 1992;340:426-7.
65. Nanda SK, Ansari IH, Acharya SK, Jameel S, Panda SK. Protracted viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology.* 1995;108:225-30.
66. Baylis SA, Hanschmann KM, Blumel J, Nubling CM; HEV Collaborative Study Group. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1234-9.
67. Baylis SA, Blumel J, Mizusawa S, Sakata H, Okad Y, Nublinger M, et al; HEV Collaborative Study Group. World Health Organization International Standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:729-35.
68. Dalton HR, Kamar N. Treatment of hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29:639-44.
69. Mateos Lindemann ML, Diez-Aguilar, González 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;86:71-4.
70. Mateos-Lindemann ML, González-Galdámez A, Bordallo-Cardona M, Pérez-Gracia MT. Are HIV-infected patients a high-risk population for hepatitis E virus infection in Spain? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:582-3.
71. Pérez-Gracia MT, García-Valdivia MS, Galán F, Rodríguez-Iglesias MA. Detection of hepatitis E virus in patients sera in southern Spain. *Acta Virol.* 2004;48:197-200.
72. Rivero-Juárez A, Martínez-Dueñas L, Martínez-Peinado A, Camacho A, Cifuentes C, Gordon A, et al. High hepatitis E virus seroprevalence with absence of chronic infection in HIV-infected patients. *J Infect.* 2015;70:624-30.
73. Jardí R, Crespo M, Homs M, Van den Eynde E, Gironés R, Rodríguez-Manzano J, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Med.* 2012;13:379-83.
74. Buti M, Domínguez A, Plans P, Jardí R, Schaper M, Espuñes J, et al. Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:1328-32.
75. Lindemann ML, Gabilondo G, Romero B, De la Maza OM, Pérez-Gracia MT. Low prevalence of hepatitis E infection among pregnant women in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2010;82:1666-8.
76. Mateos ML, Camarero C, Lasa E, Teruel JL, Mir N, Baquero F. Hepatitis E virus: relevance in blood donors and risk groups. *Vox Sang.* 1999;76:78-80.
77. Tarragó D, López-Vélez R, Turrientes C, Baquero F, Mateos ML. Prevalence of hepatitis E antibodies in immigrants from developing countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:309-11.
78. Arankalle VA, Chobe LP. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang.* 2000;79:72-4.
79. 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.
80. Zaaier HL. No artifact, hepatitis E is emerging. *Hepatology.* 2015;62:654.
81. Hogema BM, Molier M, Sjerps M, De Waal M, Van Swieten P, Van de Laar T, et al. Incidence and duration of hepatitis E virus infection in Dutch blood donors. *Transfusion.* 2016;56:722-8.
82. Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaier HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion.* 2014;54:3092-6.
83. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaier HL. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill.* 2013;18:20550.
84. Juhl D, Baylis SA, Blümel J, Görg S, Hennig H. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion.* 2014;54:49-56.
85. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2708-13.
86. Baylis SA, Gartner T, Nick S, Oveymyr J, Blümel J. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang.* 2012;103:89-90.
87. Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, Yoshikawa A, Mizoguchi H, Endo K, et al. Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol.* 2007;79:734-42.
88. Fukuda S, Sunaga J, Saito N, Fujimura K, Itoh Y, Sasaki M, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among Japanese blood donors: identification of three blood donors infected with a genotype 3 hepatitis E virus. *J Med Virol.* 2004;73:554-61.
89. Minagi T, Okamoto H, Ikegawa M, Ideno S, Takahashi K, Sakai K, et al. Hepatitis E virus in donor plasma collected in Japan. *Vox Sang.* 2016;111:242-6.
90. Ren F, Zhao C, Wang L, Wang Z, Gong X, Song M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and molecular study among blood donors in China. *Transfusion.* 2014;54:910-7.
91. Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, Sauné K, Abravanel F, Assal A, et al. Hepatitis E virus infections in blood donors, France. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1914-7.
92. Harrishoj LH, Holm DK, Saekmose SG, Jensen BA, Hogema BM, Fischer TK, et al. Low transfusion transmission of hepatitis E among 25,637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors. *Transfusion.* 2016;56:2225-32.
93. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet.* 2014;384:1766-73.
94. O'Riordan J, Boland F, Williams P, Donnellan J, Hogema BM, Ijaz S, et al. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion.* 2016;56:2868-76.
95. Fischer C, Hofmann M, Danzer M, Hofer K, Kaar J, Gabriel C. Seroprevalence and incidence of hepatitis E in blood donors in Upper Austria. *PLoS One.* 2015;10:e0119576.
96. Stramer SL, Moritz ED, Foster GA, Ong E, Linnen JM, Hogema BM, et al. Hepatitis E virus: seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. *Transfusion.* 2016;56:481-8.
97. Cleland A, Smith L, Crossan C, Blanchard O, Dalton HR, Scobie L, et al. HEV seroprevalence and HEV RNA presence in plasma minipools of Scottish blood donors. *Vox Sang.* 2013;105:283-9.